No d'ordre: 228

T H E S E

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR-INGENIEUR

par

Jacky DORE
Ingénieur-Chimiste E.S.C.M.

SUJET :

Synthèses de nouveaux dérivés sulfonés du fluorène

Soutenue le 31 mai 1969 devant la Commission d'Examen

MM. A. MAILLARD Président

J.P. FLEURY (
J. MEYBECK) Examinateurs
J. STREITH (

No d'ordre: 228

T H E S E

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR-INGENIEUR

par

Jacky DORE
Ingénieur-Chimiste E.S.C.M.

SUJET :

Synthèses de nouveaux dérivés sulfonés du fluorène

Soutenue le 31 mai 1969 devant la Commission d'Examen

MM. A. MAILLARD Président
J.P. FLEURY (
J. MEYBECK) Examinateurs
J. STREITH (

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DES SCIENCES

Doyen : Professeur J.H. VIVIEN

Doyens Honoraires : A.KIRRMANN, P.LACROUTE, H.J.MARESQUELLE, G.MILLOT

Professeurs Honoraires : P.DE BEAUCHAMP, L.BOISSELET, H.CARTAN, G.CERF, C.CHABAUTY, A.CHRETIEN, J.DENY, Ch.EHRESMANN, M.FRECHET, Mle S.GILLET, A.HEE, R.HOCART, A.KIRRMANN, G.LEMEE, P.L'HERITIER, A.LICHNEROWICZ, L.NEEL, Ch.SADRON, E.TERROINE, H.VILLAT, H.WEISS, Et.WOLFF, J.YVON.

Maître de Conférences Honoraire : R.WEIL.

Professeurs :

H.J.MARESQUELLE	T.	Biologie végétale
H.FORESTIER	T.	Chimie générale
J. ROTHE	T.	Physique du Globe
P. LACROUTE	T.	Astronomie
J.H. VIVIEN	T.	Zoologie et Embryologie expérimentale
A. MAILLARD	T.	Physicochimie du Pétrole
S. GORODETZKY	T.	Physique générale et Physique nucléaire
L. SACKMANN	T.	Mécanique des Fluides
J. BYE	T.	Chimie Physique
R. LOMBARD	T.	Chimie organique
Mle M.PEREY	T.	Chimie nucléaire
S. GOLDSZTAUB	T.	Minéralogie et Pétrographie
P. JOLY	T.	Biologie générale
H. BENOIT	T.	Physicochimie macromoléculaire
P. CUER	T.	Physique générale et physique corpusculaire
G. MILLOT	T.	Géologie et Paléontologie
R. LECOLAZET	T.T.P.	Physique du Globe
H. SAUCIER	T.T.P.	Minéralogie

R. ROHMER	T.	Chimie minérale
Mle A. GAGNIEU	T.T.P.	Botanique
S. NIKITINE	T.	Physique générale
F. STUTINSKY	T.	Physiologie générale
B. WURTZ	T.T.P.	Chimie biologique
J. BRENET	T.	Electrochimie
G. OURISSON	T.T.P.	Chimie
A. COCHE	T.T.P.	Physique nucléaire
R. CERF	T.	Physique générale
J. FRENKEL	T.T.P.	Mathématiques
P. TAGLANG	T.	Physique
J.P. LONCHAMP	T.T.P.	Physique
A. DELUZARCHE	T.T.P.	Chimie
J.B. DONNET	T.T.P.	Chimie Physique
R. ARMBRUSTER	T.T.P.	Physique
A. ROCHE	T.T.P.	Physique du Globe
L. HIRTH	T.	Microbiologie
A. SIGOT	P.S.C.	Zoologie
A. FUCHS	T.	Mécanique rationnelle
A. GALLMANN	T.T.P.	Physique
P. MIALHE	T.T.P.	Physiologie animale
J.P. EBEL	T.	Chimie biologique
J. PARROD	T.T.P.	Chimie
R. WEY	T.T.P.	Chimie
Mme D. MAGNAC	T.T.P.	Physique
M. DAUNE	P.S.C.	Physique
J.P. ADLOFF	T.T.P.	Chimie nucléaire
D. BERNARD	T.T.P.	Méthodes mathématiques de la physique
E. DANIEL	T.	Physique expérimentale
P. CHEVALLIER	T.	Physique
J. GREMILLARD	T.T.P.	Mécanique des Fluides
P. CARTIER	T.	Mathématiques
G. REEB	T.	Topologie
R. CHAUVIN	T.	Psychophysiologie
J. WUCHER	P.S.C.	Physique
Mme BRINI M	P.S.C.	Chimie
R. BARO	P.S.C.	Physique
H. DURANTON	P.S.C.	Botanique
R. WEISS	T.T.P.	Chimie
P. FEDERLIN	T.T.P.	Chimie
J. LERAY	P.S.C.	Physique
J.P. SCHWING	P.S.C.	Chimie
M. SIESKIND	P.S.C.	Physique

G. MONSONEGO	T.	Physique théorique
P. GABRIEL	T.T.P.	Mathématiques
C. WIPPLER	T.	Physicochimie des Hauts Polymères industriels
P.A. MEYER	T.T.P.	Mathématiques
G. WEILL	P.S.C.	Physique
J.M. BLOCH	T.	Chimie
A. CLAUSS	P.S.C.	Chimie
E. FOLLENIUS	P.S.C.	Zoologie
J. LUCAS	P.S.C.	Géologie
J.J. THIEBOLD	P.S.C.	Biologie animale
G. GLAESER	T.	Mathématiques
J.H. WEIL	P.S.C.	Chimie biologique
D. FOATA	P.S.C.	Mathématiques

Professeurs associés :

A. BANDERET (E.A.H.P.) - R. CLELAND (Physique) - G. PEROLD (Chimie) - J. SAMPSON (Math.).

Maîtres de conférences :

H. DANAN	Physique
Mme WINTER Chr.	Physique
J.P. EBERHART	Minéralogie
Mme D. CAGNIANT	Chimie
X. FERNIQUE	Mathématiques
J. STREITH	Chimie
F. GAUTIER	Physique propédeutique
G. SUTTER	Physique électronique
J.M. LEHN	Chimie
Cl. ROBERT	Physique
Fr. LACROUTE	Biologie végétale
A. GIRARDIE	Biologie animale
M. GOUNOT	Botanique
J. DEHAND	Chimie minérale
J. PRADINES	Mathématiques
F. BECKER	Physique mathématique
M. KAROUBI	Mathématiques

A. MIGNOT ..... Mathématiques appliquées
R. VOLTZ..... Physique théorique
A. MICHARD ..... Géologie
J.M. GIRAUD ..... Mathématiques
Y. BOULANGER ..... Chimie biologique
D. DACUNHA-CASTELLE ..... Mathématiques
J.P. BRETAGNOLLE ..... Mathématiques
J.J. RIEHL..... Chimie
C. DELLACHERIE Cl..... Mathématiques.

Maîtres de Conférences associés :

V. AVANISSIAN (Mathématiques) - J. APSIMON (Chimie) - R. CAIROLI (Mathématiques) - E. DADE (Mathématiques) - H. GOLDWHITE (Chimie) - G. LETTA (Mathématiques) - G. RINEHART (Mathématiques) - M. SZYMONA (Chimie biologique) -.

Secrétaire général de la Faculté : G. SAINT-PE.

A MA MERE,

A MON PERE,

En témoignage d'affection

et de gratitude

Que Monsieur le Professeur J.P. FLEURY trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour la valeur de son enseignement et l'intérêt avec lequel il a guidé et encouragé mes travaux.

Je remercie également Messieurs les Professeurs A. MAILLARD, J. MEYBECK et J. STREITH d'avoir accepté de juger ce travail.

Le présent travail a été effectué de 1967 à 1969 dans les laboratoires de la Société des produits chimiques SANDOZ S.A. à BALE (Suisse).

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à la Société SANDOZ, pour l'aide matérielle qui m'a permis d'effectuer ces recherches, et en particulier à Monsieur le Directeur J. BENZ.

Je remercie tous ceux qui m'ont aidé dans l'accomplissement de ce travail :

Monsieur le Directeur J. MEYBECK pour son hospitalité à l'E.S.C.M.
Monsieur le Professeur J.P. FLEURY, mon maître
Messieurs F. BUEHLER et L. KUETTEL pour leur collaboration dans certaines manipulations
Monsieur N. PERROL de l'E.S.C.M. pour la prise de certains spectres R.M.N. et U.V.
Les laboratoires R.M.N., U.V., I.R. et de microanalyse des établissements SANDOZ (Bâle)

et plus particulièrement

Messieurs R. NEIER et H.P. UEHLINGER, Docteur-ingénieurs aux établissements SANDOZ (Bâle) pour le bienveillant intérêt qu'ils m'ont constamment témoigné.

TABLE DES MATIERES

pages

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : Préparation de l'aci de amino-2 fluorène sulfonique-7, de son chlorure et de quelques sulfonamides dérivés 3

1. Introduction 3

2. Nitro-2 fluorène 4

3. Acide nitro-2 fluorène sulfonique-7 4

4. Acide amino-2 fluorène sulfonique-7 5

5. Dérivés de l'acide amino-2 fluorène sulfonique-7 7

a) sulfochlorure 7
b) sulfonamides 9
c) réduction des nitrosulfonamides 10

6. Partie expérimentale 11

CHAPITRE II : Préparation de nouveaux copulants dérivant de l'acide amino-2 fluorène sulfonique-7 19

1. Introduction 19

2. Préparation de l'acide acétoacétylamino-2 fluorène sulfonique-7 19

3. Diazonium-2 fluorène sulfonique-7 et dérivés 20

- fluorénylhydrazine 21
- fluorénylpyrazolones 21
- fluorénol 21

4. Partie expérimentale 25

pages

CHAPITRE III : Processus de cyclisation de certains dérivés de l'acide amino-2 fluorène sulfonique-7. Obtention de nouvelles indéno-quinoléïnes 32

1. Introduction 32

2. Préparation d'indénoquinoléïnes 34

3. Partie expérimentale 40

CHAPITRE IV : Synthèses d'acides amino-2 fluorène mono- et di-sulfoniques, et étude de l'orientation de la trisubstitution sur les acides amino-2 fluorène monosulfoniques 43

1. Introduction 43

2. Obtention d'acides monosulfoniques par "back process" 43

3. Préparation d'acides amino-2 fluorène disulfoniques 48

a) sulfonation de l'acide amino-2 fluorène disulfoniques 49
b) sulfonation du mélange d'acides monosulfoniques obtenus par le "back process" 51
c) comparaison des acides disulfoniques obtenus sous a) et b) 52

4. Conclusion 55

5. Partie expérimentale 56

CONCLUSION GENERALE 61

TABLEAU RECAPITULATIF DES NOUVEAUX DERIVES 63

BIBLIOGRAPHIE 67.

I N T R O D U C T I O N

Dans la famille des hydrocarbures cycliques aromatiques le fluorène fait figure de parent pauvre, si l'on compare les recherches qui lui ont été consacrées à celles effectuées jusqu'à maintenant sur l'anthracène ou le phénanthrène.

Mais si, par exemple, la synthèse de l'alizarine stimula l'étude des dérivés de l'anthracène et si de nombreux produits pharmaceutiques ou colorants s'appuient sur la chimie du phénanthrène, rien par contre n'est venu encourager le développement de la chimie du fluorène. Au contraire les découvertes de l'action cancérogène de l'amino-2 fluorène et de ses dérivés d'une part, et de l'origine du dibromo-9,9 fluorène dans des dermatites aigues d'autre part, freinèrent ou menèrent à l'abondon certaines recherches.

Depuis quelques années les synthèses de dérivés substitués sur l'un ou l'autre des deux noyaux cèdent le pas devant celles de dérivés substitués en position 9. Le fluorène est en effet particulièrement intéressant par la réactivité du groupement méthylène.

Les dérivés sulfonés du fluorène sont peu connus et rarement mentionnés dans la littérature. Depuis les travaux de Courtot (1930) les recherches ont été pratiquement nulles dans ce domaine.

Nous nous sommes proposés de préparer de nouveaux dérivés sulfonés du fluorène par substitution directe de l'un ou l'autre des deux noyaux aromatiques, en accentuant nos efforts sur quatre points essentiels :

chapitre I — Améliorations à la préparation de l'acide amino-2 fluorène sulfonique-7 (produit de départ pour la synthèse de nombreux dérivés) et de son chlorure.

chapitre II — Préparation de nouveaux copulants dérivant de l'acide amino-2 fluorène sulfonique-7.

chapitre III — Processus de cyclisation de certains dérivés de l'acide amino-2 fluorène sulfonique-7 (obtention d'indénoquinoléïnes).

chapitre IV — Synthèses d'acides amino-2 fluorène mono- et di-sulfoniques et étude de l'orientation de la trisubstitution sur les acides monosulfoniques.

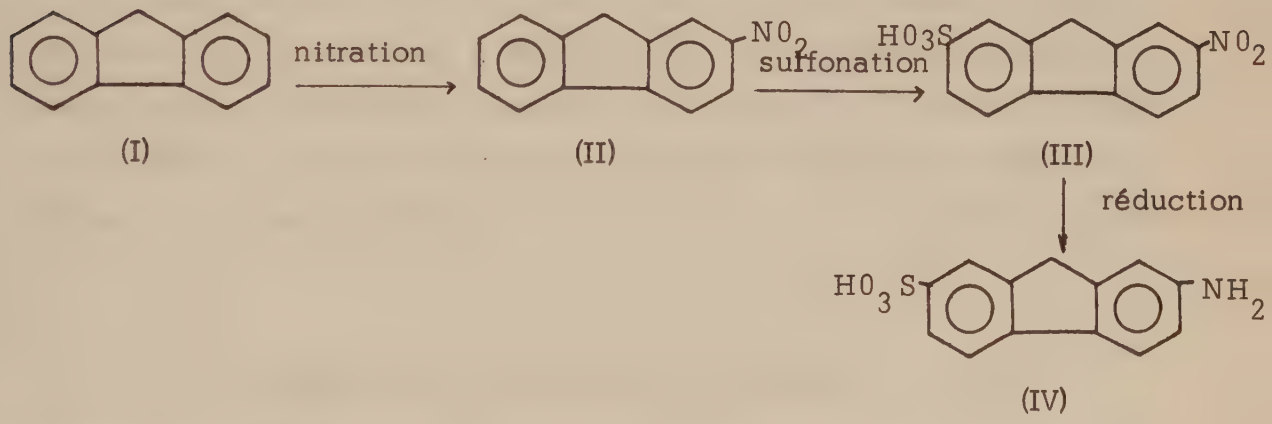
C H A P I T R E I

PREPARATION DE L'ACIDE AMINO-2 FLUORENE SULFONIQUE-7, DE SON CHLORURE ET DE QUELQUES SULFONAMIDES DERIVES

I. INTRODUCTION

L'acide amino-2 fluorène sulfonique-7 est connu depuis longtemps. Il fut synthétisé par Courtot[1] par deux voies différentes : soit par réduction de l'acide nitro-2 fluorène sulfonique-7 , soit par sulfonation de l'amino-2 fluorène. Etant donné la propriété cancérogène marquée de l'amino-2 fluorène nous avons à priori écarté cette deuxième possibilité de préparation, et nous nous sommes alors attachés à apporter des améliorations aux méthodes de synthèse et de réduction de l'acide nitro-2 fluorène sulfonique-7, dans l'optique d'une application industrielle éventuelle.

La voie suivie fut la suivante :



On remarquera dès à présent la très grande sélectivité de la mono et de la disubstitution sur les positions 2 et 7 du fluorène. Courtot[1] et Ruiz[16] dans leurs recherches approfondies sur les dérivés du fluorène ont montré que la chloruration, la bromuration, la nitration et la sulfonation, c'est-à-dire les substitutions électrophiles réagissent en position 2 et qu'une di substitution conduit aux dérivés 2,7 sauf dans de rares exceptions (quand le

premier groupement fixé oriente très fortement sur le même noyau).

II. NITRO-2 FLUORENE (II)

On l'obtient en nitrant le fluorène par de l'acide nitrique 62 %, avec des rendements de 60 % en milieu acide acétique glacial [2] et de 70-75 % en milieu chlorobenzène [3]. La deuxième méthode nécessite en outre des post-traitements pour éliminer le solvant.

Il est décrit dans la littérature que le dérivé nitré (II) se laisse préparer par action d'un mélange sulfonitrique (20 % acide nitrique, 60 % acide sulfurique, 20 % eau) sur le fluorène mis en suspension dans de l'acide sulfurique 55 % [4]. En poursuivant les recherches dans cette voie il fut alors trouvé que (II) peut être préparé de façon commode et économique par introduction progressive de (I) dans de l'acide sulfurique 65 % contenant un produit mouillant et la quantité théorique d'acide nitrique 62 %, à une température de 55°. Le rendement atteint 85 %.

III. ACIDE NITRO-2 FLUORENE SULFONIQUE-7 (III)

Cet acide sulfonique s'obtient avec un très bon rendement (95 à 98 %) par dissolution du dérivé nitré (II) dans 5 à 7 fois son poids d'acide sulfurique 100 % à 25° [5].

Ce produit peut être caractérisé par son sulfochlorure (F : 239° avec décomposition) ou son sel de benzylisothiourée (F : 248 - 249°).

La préparation de (III) en une seule étape, c'est-à-dire sans isolation d'un dérivé monosubstitué intermédiaire (sulfoné ou nitré) n'aboutit à aucun résultat positif, comme nous allons le constater.

L'acide fluorène sulfonique-2 est facilement accessible par dissolution de 1 Mole de (I) dans un mélange composé de 2 Moles d'anhydride acétique et 1 Mole d'acide sulfurique 98 % [6]. Cet acide sulfonique peut ensuite être nitré en position 7 (homologue de la position 2) par addition d'acide nitrique dilué dans de l'acide acétique glacial. Mais ce procédé peu économique ne donne qu'un rendement de 40 % (calculé sur le fluorène (I)).

Il n'est pas possible d'obtenir un dérivé monosulfoné par dissolution du fluorène dans l'acide sulfurique ordinaire. En effet même à basse température, la sulfonation conduit d'emblée à un acide disulfonique [7].

Par contre, comme il est décrit au paragraphe précédent, il est facile de nitrer le fluorène en position 2 dans l'acide sulfurique 65 %. On peut ensuite sulfoner en position 7 par addition d'acide sulfurique 100 %. Mais la quantité à ajouter est environ cinq fois supérieure à celle nécessaire à la dissolution du dérivé nitré (II) isolé et séché. Le remplacement de l'acide sulfurique 100 % par de l'oléum (25-30 % SO_3) conduit à la formation de produits secondaires, comme des dérivés disulfonés et d'oxydation.

IV. ACIDE AMINO-2 FLUORENE SULFONIQUE-7 (IV)

Ce produit est seulement mentionné par Courtot [1], qui le prépare par réduction du dérivé nitré correspondant (III) par le chlorure stanneux en

milieu chlorhydrique (procédé industriellement peu économique). En appliquant la méthode de Béchamps à la réduction du sel d'ammonium de (III), nous obtenons des rendements de 60 % au plus. Mais si dans ce procédé on remplace l'acide acétique ou chlorhydrique par un électrolyte tel que le chlorure de sodium, le chlorure d'ammonium ou le sulfate d'ammonium, le rendement atteint 90 %.

Notons qu'en présence de chlorure de sodium ou d'ammonium la réduction est complète après cinq heures alors qu'elle nécessite dix heures avec le sulfate d'ammonium. Cette méthode a l'avantage de permettre d'effectuer la réduction à partir de la pâte acide du dérivé nitré (III). En effet, il suffit de dissoudre le gâteau acide du dérivé nitré (III) dans l'eau par neutralisation à l'ammoniaque et de réduire ensuite à 95° par addition de poudre de fer.

L'amine (IV) est également accessible par réduction de (III) en milieu très acide (limaille de fer/acide chlorhydrique) mais avec un rendement ne dépassant pas 50 %.

La pureté du produit (IV) et l'absence d'isomère peuvent être contrôlées soit par spectroscopie R.M.N. (1 bande unique pour les deux protons du groupement méthylène), soit par chromatographie sur couche mince, en diazotant puis copulant l'amine sur le β-naphthol et en chromatographiant le colorant ainsi obtenu.

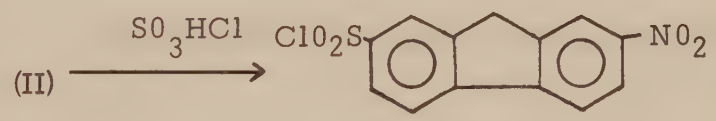
Le rendement en amine (IV) calculé sur le fluorène (I) de départ atteint 75 % après trois étapes réactionnelles (nitration, sulfonation, réduction).

V. DERIVES DE L'ACIDE AMINO-2 FLUORENE SULFONIQUE-7 : SULFOCHLORURE ET SULFONAMIDES

a) Chlorure (V) de l'acide amino-2 fluorène sulfonique-7

Par action de la chlorhydrine sulfurique sur une solution chloroformique de nitro-2 fluorène (II) ou par chauffage d'une solution de (II) dans le chlorure de sulfuryle, il se forme principalement l'acide nitro-2 fluorène sulfonique-7 (III). Si l'on introduit (II) dans de la chlorhydrine sulfurique fraîchement distillée, à 0°, on obtient le sulfochlorure (V) avec un rendement médiocre de 45 %.

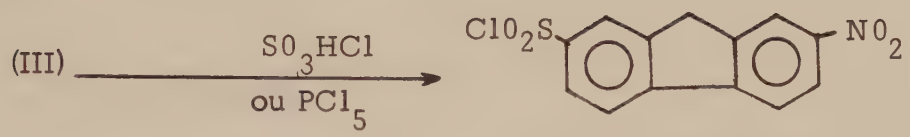
On a de bien meilleurs rendements (88 à 90 %) en faisant agir la chlorhydrine sulfurique fraîchement distillée sur une solution de (II) dans le chlorure de thionyle à 20°.



(V)

Le sulfochlorure (V) peut aussi se préparer indirectement à partir de l'acide sulfonique(III) : soit par dissolution de son sel d'ammonium dans la chlorhydrine sulfurique fraîchement distillée,à 0° (rendement 85 %), soit par chauffage à 140° d'un mélange intime de (III) avec le pentachlorure de phosphore (rendement 60 %). Dans ce dernier cas, le

rendement peut être porté à 82 % en traitant le mélange au reflux dans le chlorure de thionyle.



(V)

Notons ici deux remarques importantes :

- tous les rendements indiqués dans ce paragraphe sont calculés en % de sulfochlorure pur, obtenu par recristallisation dans le chloroforme ou l'acide acétique glacial (la solubilité du sulfochlorure dans ces deux solvants est relativement faible).

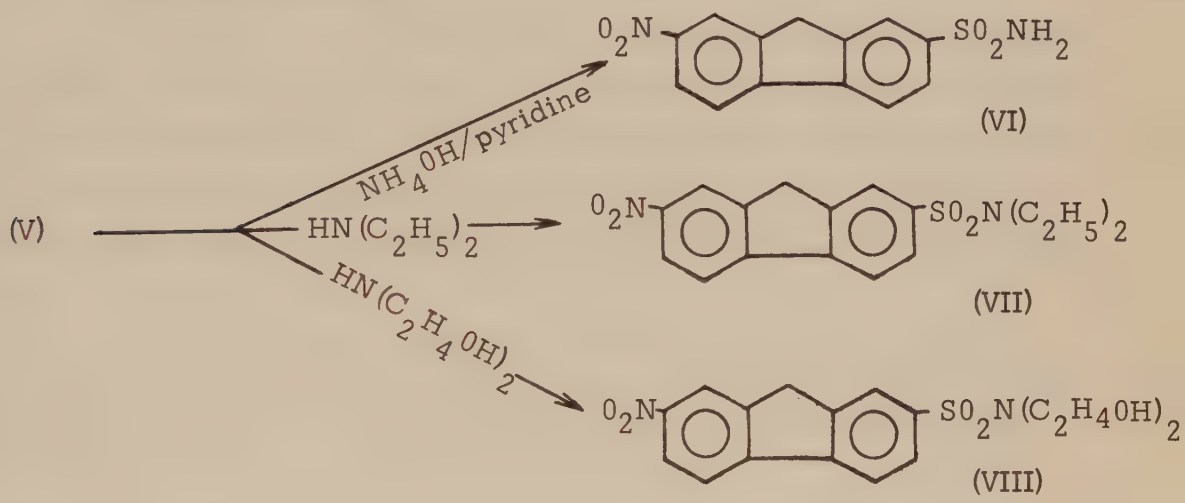
- pour obtenir les meilleurs rendements, il est nécessaire que les agents liquides de sulfochloruration ou chloruration soient préalablement distillés.

Les différentes méthodes de synthèse élaborées peuvent être résumées dans le tableau suivant :

Produits de départ	Agent de chloruration	Température	Rendement (en % de sulfochlorure pur)
nitro-2 fluorène	$SO_3HCl/CHCl_3$	20°	très faible < 10 %
"	SO_2Cl_2	70°	très faible < 10 %
"	SO_3HCl	0°	45
"	$SO_3HCl/SO\,Cl_2$	20°	88
acide nitro-2 fluorène sulfonique-7 (sel d'ammonium)	SO_3HCl	0°	85
	PCl_5	140°	60
	$PCl_5/SOCl_2$	70°	82

Le sulfochlorure (V) peut être caractérisé par son point de fusion : F 239-240° (avec décomposition). Il est décrit dans la littérature [8] mais fut toujours préparé à partir de l'acide sulfonique (III) et du pentachlorure de phosphore.

b) Sulfonamides



Le sulfochlorure (V) est très stable dans l'eau et peut être traité pendant plusieurs heures à ébullition sans décomposition notoire.

Une suspension de (V) dans une solution d'ammoniaque à 25 %, maintenue au reflux pendant 25 heures ne génère qu'une faible quantité de sulfonamide (VI) tandis que la majeure partie du sulfochlorure reste inchangée. Par contre, en présence de pyridine le sulfonamide (VI) se forme avec un bon rendement (85 - 90 %).

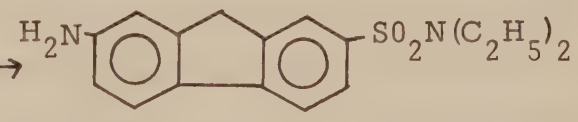
Par broyage du sulfochlorure (V) avec du carbonate d'ammonium sec et chauffage de ce mélange on obtient (VI) avec un faible rendement. Le sulfochlorure (V) réagit par contre facilement avec la diéthylamine ou la diéthanolamine pour donner les sulfonamides correspondants (VII) et (VIII)

(rendement 75 à 80 %). Aucun de ces sulfonamides n'est mentionné dans la littérature. Si le sulfonamide simple (VI) fond à 252-253°, par contre les sulfonamides (VII) et (VIII) se décomposent dans un domaine de température variant quelque peu avec les conditions de chauffage de la substance.

c) Réduction des sulfonamides (VII) et (VIII)

Ces deux produits nitrés sont très peu solubles dans la plupart des solvants organiques et de ce fait se laissent difficilement réduire par les méthodes habituelles. Le N,N-diéthanolsulfonamide (VIII) au contraire du N,N-diéthylsulfonamide (VII), peut être réduit en solution alcoolique par le zinc/chlorure de calcium, mais avec un très mauvais rendement (inférieur à 10 %).

L'hydrogénation catalytique de (VII) et (VIII) conduit aux amines correspondantes (IX) et (X) avec des rendements respectifs de 75 et 40 %.

(VII) $\xrightarrow[100°/180\ atm.]{H_2/PtO_2}$  (IX)

(VIII) $\xrightarrow[100°/180\ atm.]{H_2/PtO_2}$ (X)

Ces amines ne sont pas décrites dans la littérature. Elles peuvent être caractérisées par leur point de fusion ; (IX) fond à 169-173° et (X) à 171-173°.

Les amines (IX) et (X) sont solubles dans l'acide chlorhydrique 5 % chaud, au contraire des dérivés nitrés correspondants. De plus (X) est soluble dans l'eau chaude.

VI. PARTIE EXPERIMENTALE

Le fluorène se laisse recristalliser dans l'acide acétique ou l'alcool, ou encore un mélange en poids de 27 % d'eau et 73 % de diméthylformamide. A l'état pur il se présente sous forme de paillettes incolores légèrement nacrées fondant à 114-114°5 (eau-diméthylformamide). Les points de fusion indiqués ne sont pas corrigés.

nitro-2 fluorène (II)

A une solution composée de 700 ml d'acide sulfurique 65 %, 84 ml d'acide nitrique 60 % (d = 1,375), deux gouttes d'un produit mouillant ("Antimoussol WL") et chauffée à 55°, on ajoute par petites portions 166 g de fluorène (I), à une vitesse telle que la température se maintienne entre 55 et 58°, sans apport extérieur de chaleur. Ensuite on agite vigoureusement la suspension jaune encore pendant une heure à 55°, en chauffant extérieurement. On laisse refroidir et ajoute de la glace de façon que la température descende à + 5°.

La suspension du dérivé nitré est alors filtrée et lavée avec beaucoup d'eau. Le précipité est ensuite repris dans 1 500 ml d'alcool, agité un quart d'heure à 60°, et filtré après refroidissement à 5°. On lave

avec un peu d'alcool froid et sèche à 80° : on obtient 178 g de produit brut F : 154-155°C.

Rendement : 84 %.

Ce produit peut être purifié par recristallisation dans l'acide acétique glacial. Le dérivé nitré (II) précipite alors sous forme de longues aiguilles jaunes. F : 157° (litt. 157° [9]).

Analyse	calculé %	C	74	H	4,3	N	6,6	O	15,2
$C_{13}H_9NO_2$	trouvé %		73,8		4,3		6,5		14,8.

acide nitro-2 fluorène sulfonique-7 (III)

178 g du dérivé nitré (II) sont dissous dans 1250 g d'acide sulfurique 100 % à 25°. On agite 1/2 heure et verse sur de la glace. Le précipité jaune verdâtre est filtré, bien essoré et ensuite dissous dans 1700 ml d'eau à 70°. Par addition d'une solution d'ammoniaque 25 % jusqu'à neutralité, et refroidissement à + 5°, le sel d'ammonium de (III) précipite sous forme de longues aiguilles. On filtre et sèche à 100° : 246 g de produit brut jaune clair.

Rendement : 94,5 %.

Analyse	calculé %	C	50,6	H	3,9	N	9,1	O	26,0	S	10,4
$C_{13}H_{12}N_2O_5S$	trouvé %		50,O		4,2		8,9		26,4		10,5.

Notons que par recristallisation dans l'eau chaude de l'acide libre (III) on obtient de fines aiguilles jaune pâle F : 250° (litt. 250° [10]).

dérivés de caractérisation

- sel de benzylisothiourée :

préparé par mélange des solutions aqueuses du sel d'ammonium de (III) d'une part et de benzylisothiourée d'autre part.

Bâtonnets jaunâtres F : 248-249°.

Analyse

$C_{21}H_{19}N_3O_5S_2$	Calculé %	C 55,1	H 4,5	N 9,2	O 17,5	S 14,0
	Trouvé %	55,1	4,2	8,8	17,5	14,3.

- sulfochlorure :

1,5 g du sel d'ammonium de (III) et 1,5 g de pentachlorure de phosphore sont broyés intimement dans un mortier et le mélange est chauffé quatre heures à 140°C. L'excès de pentachlorure de phosphore est détruit par addition de glace et le précipité est filtré, lavé avec de l'eau froide et séché sur de l'anhydride phosphorique.

Le sulfochlorure est alors recristallisé dans l'acide acétique glacial : bâtonnets jaunâtres F : 239° avec décomposition (litt. 239° [11]).

Analyse	calculé %	C 50,4	H 2,6	Cl 11,4	O 20,6	S 10,3
$C_{13}H_8ClNO_4S$	trouvé %	50,5	2,4	10,8	20,1	10,4.

acide amino-2 fluorène sulfonique-7 (IV)

La pâte acide du dérivé nitré (III), obtenue par sulfonation de 178 g du dérivé nitré (II), est introduite dans 3 200 ml d'eau à 70°, et dissoute par neutralisation à pH 5,0 à l'aide d'une solution d'ammoniaque 25 %. La température est ensuite portée à 95° et sous forte agitation on ajoute 104 g de poudre de fer. La valeur du pH qui atteint alors 6,5 à 6,7 est abaissée à 5,5 par addition d'une solution d'acide sulfurique 10 %. On porte à ébullition et cuit 10 heures au reflux, toujours sous forte agitation.

On neutralise au carbonate de sodium (pH 7,5 à 8,0), ajoute 70 g de noir de carbone et filtre à chaud. Le filtrat brun est immédiatement acidifié au rouge congo par addition de 100 ml d'acide chlorhydrique 30 %.

L'acide libre de l'amine (IV) précipite sous forme de lamelles en forme de losange : 201 g de produit brut grisâtre.

Rendement : 91,5 % par rapport à (II).

Analyse	calculé %	C 59,7	H 4,2	N 5,35	O 18,4	S 12,25
$C_{13}H_{11}NO_3S$	trouvé %	59,4	4,2	5,0	18,9	12,3.

spectroscopie R.M.N.

solvant : D_2O à 95°

δ en Hz / sel de sodium de l'acide (triméthylsilyl)-3 propane sulfonique

- CH_2 - à 419 (s).

chromatographie sur couche mince

un petit échantillon de l'amine (IV) est diazoté (voir méthode de diazotation au chapitre II) et copulé en milieu alcalin sur le β-naphthol. Le colorant rouge obtenu est précipité par salage, filtré et chromatographié sur couche mince de gel de silice, à l'aide de l'éluant suivant :

10 ml acétone
10 ml acétate d'éthyle
4 ml ammoniaque 25 %

Il apparaît une seule tache rouge.

Nitro-2 fluorène sulfochlorure-7 (V)

La formation du sulfochlorure peut être suivie par chromatographie sur couche mince de gel de silice. On élue dans le chloroforme et vaporise ensuite une solution de rhodamine B sur la plaque séchée.

1) à partir du nitro-2 fluorène (II)

après avoir dissous 21,1 g de (II) dans 150 g de chlorure de thionyle fraichement distillé, à 20°, on ajoute goutte à goutte 24 g de chlorhydrine sulfurique fraichement distillée.

Peu à peu un produit brun verdâtre précipite dans la solution brune. On agite six heures à 20° puis verse sur de la glace et filtre. Le sulfochlorure est lavé avec de l'eau froide, puis séché sur du pentoxyde de phosphore et ensuite recristallisé dans 2 600 ml d'acide acétique glacial. On réduit le volume à 300 ml par évaporation sous pression réduite et refroidit ; le sulfochlorure se sépare alors sous forme de pelotes d'aiguilles disposées radialement. On obtient ainsi, après filtration et séchage à 40°, 27,2 g de produit blanc jaunâtre . F : 239-240° avec décomposition (litt.: 239 [8]).

Rendement : 88 % par rapport à (II).

Analyse	calculé %	C	50,4	H	2,6	Cl	11,4	N	4,5	O	20,6	S	10,3
$C_{13}H_8ClNO_4S$	trouvé %		50,9		2,5		10,8		4,3		20,8		10,2.

2) à partir de l'acide sulfonique (III)

on dissout 30,8 g du sel d'ammonium de (III) dans 110 g de chlorhydrine sulfurique fraîchement distillée à 0°C.

Le sulfochlorure commence à précipiter après quelques minutes.

On agite cinq heures à 0°C et verse sur de la glace. Le précipité est ensuite isolé et traité comme précédemment. On obtient 26,0 g de produit pur.

Rendement : 84 % par rapport au sel d'ammonium de (III).

Analyse	calculé %	C	50,4	H	2,6	Cl	11,4	N	4,5	O 20,6	S 10,3
$C_{13}H_8ClNO_4S$	trouvé %		50,5		2,4		11,3		4,1	21,0	10,2.

Nitro-2 fluorène sulfonamide-7 (VI)

On agite pendant vingt heures à 70° un mélange composé de 31 g de sulfochlorure (V), 340 ml d'ammoniaque 25 % et 60 ml de pyridine. En suivant la réaction par des examens microscopiques périodiques on constate qu'il se forme des feuillets jaunes brillants de forme particulière :

Après refroidissement à 5°C on filtre et lave avec de l'eau froide. On isole ainsi 24,6 g de produit brut.

Rendement : 85 % par rapport à (V).

Par traitement dans l'acide acétique glacial chaud on obtient un produit pur F : 252 - 253°.

Analyse	calculé %	C	53,8	H	3,45	N	9,65	O	22,05	S 11,05
$C_{13}H_{10}N_2O_4S$	trouvé %		53,5		3,5		9,7		22,7	11,2.

Nitro-2 fluorène N,N-diéthylsulfonamide-7 (VII)

Une suspension de 31 g de sulfochlorure (V) dans 80 ml de diéthylamine est chauffée pendant trois heures au reflux (55°C), et ensuite versée dans 200 ml d'acide sulfurique 10 %. Le précipité est filtré, lavé avec de l'eau et ensuite repris dans 1 200 ml d'eau bouillante. On filtre à

chaud, lave avec un peu d'eau et sèche : 27,6 g de diéthylsulfonamide (VII) jaune orange.

Rendement 80 % par rapport à (V).

Ce sulfonamide se décompose vers 145-155°. Le point de décomposition varie avec les conditions de chauffage de la substance.

Analyse	calculé %	C	58,9	H	5,2	N	8,1	O 18,5	S 9,25
$C_{17}H_{18}N_2O_4S$	trouvé %		58,7		5,3		8,4	18,2	9,2.

Nitro-2 fluorène N,N-diéthanolsulfonamide (VIII)

Une suspension de 31 g de sulfochlorure (V) dans 90 ml de diéthanolamine est chauffée trois heures à 90°C. Le diéthanolsulfonamide formé est alors isolé comme le diéthylsulfonamide. On obtient 28,8 g de produit brun-orange.

Rendement 75 % par rapport à (V).

(VIII) commence à se décomposer à partir de 160° et fond vers 185-190°.

Comme pour le sulfonamide (VII) le point de décomposition varie avec les conditions de chauffage.

Analyse	calculé %	C	54,0	H	4,8	N	7,4	O 25,4	S 8,5
$C_{17}H_{18}N_2O_6S$	trouvé %		54,1		4,6		7,8	24,6	8,8.

Amino-2 fluorène N,N-diéthylsulfonamide-7 (IX)

20 g du dérivé nitré (VII) sont dissous dans 100 ml de diméthylformamide et réduits catalytiquement en présence de 0,5 g d'oxyde de platine dans un autoclave Zollinger, pendant quatre heures à 100°/180 atm.

Après refroidissement on sépare le catalysateur par filtration et évapore le filtrat à sec. Le résidu est alors traité dans de l'acide chlorhydrique 1 % chaud (100°C). On filtre et précipite l'amine (IX) dans le filtrat préalablement refroidi par addition d'hydroxyde de sodium 30 % jusqu'à neutralité. Le précipité jaune est filtré, lavé avec beaucoup d'eau et séché : 13,7 g . F : 164-172°.

Rendement : 75 % par rapport à (VII).

Analyse	calculé %	C	64,6	H	6,3	H	8,9	O 10,1	S 10,1
$C_{17}H_{20}N_2O_2S$	trouvé %		64,1		6,2		9,1	10,2	9,9.

Après plusieurs traitements dans l'acide chlorhydrique 1 %, on obtient un produit pur F : 169-173°C.

Amino-2 fluorène N,N-diéthanolsulfonamide-7 (X)

26,4 g du dérivé nitré (VIII) sont réduits catalytiquement sous pression comme précédemment. Après évaporation à sec de la solution, l'amine (X) est séparée du dérivé nitré non réduit par recristallisation dans l'eau. On obtient 9,7 g de substance brun-clair F : 166-172°.

Rendement : 40 % par rapport à (VIII).

Analyse	calculé %	C	58,6	H	5,8	N	8,0	O 18,4	S 9,2
$C_{17}H_{20}N_2O_4S$	trouvé %		57,8		5,6		7,7	18,3	9,3.

Après plusieurs recristallisations dans l'eau, on obtient un produit pur F : 171 - 173°C.

C H A P I T R E I I

PREPARATION DE NOUVEAUX COPULANTS DERIVANT DE L'ACIDE AMINO-2 FLUORENE SULFONIQUE-7

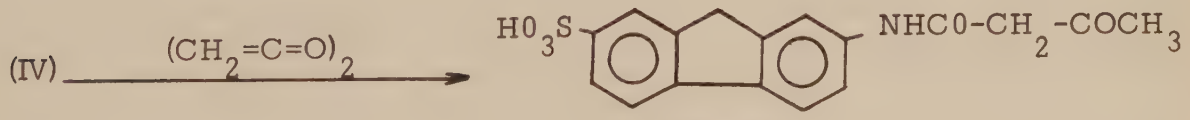
I. INTRODUCTION

Mis à part l'acide fluorène sulfonique-2 [12] et l'acide fluorène disulfonique-2,7 [13], les dérivés sulfonés du fluorène ont été jusqu'à maintenant très peu étudiés, et aucun d'eux n'a donné lieu à une application industrielle remarquable. Dans le domaine des matières colorantes en particulier, il n'existe aucun colorant azoïque commercial possédant un dérivé sulfoné de fluorène soit comme base diazotable soit comme copulant.

Nous nous sommes proposés à partir de l'acide amino-2 fluorène sulfonique-7, de synthétiser quelques copulants nouveaux pouvant être introduits par la suite dans l'élaboration de colorants azoïques.

II. PREPARATION DE L'ACIDE ACETOACETYLAMINO-2 FLUORENE SULFONIQUE-7 (XI)

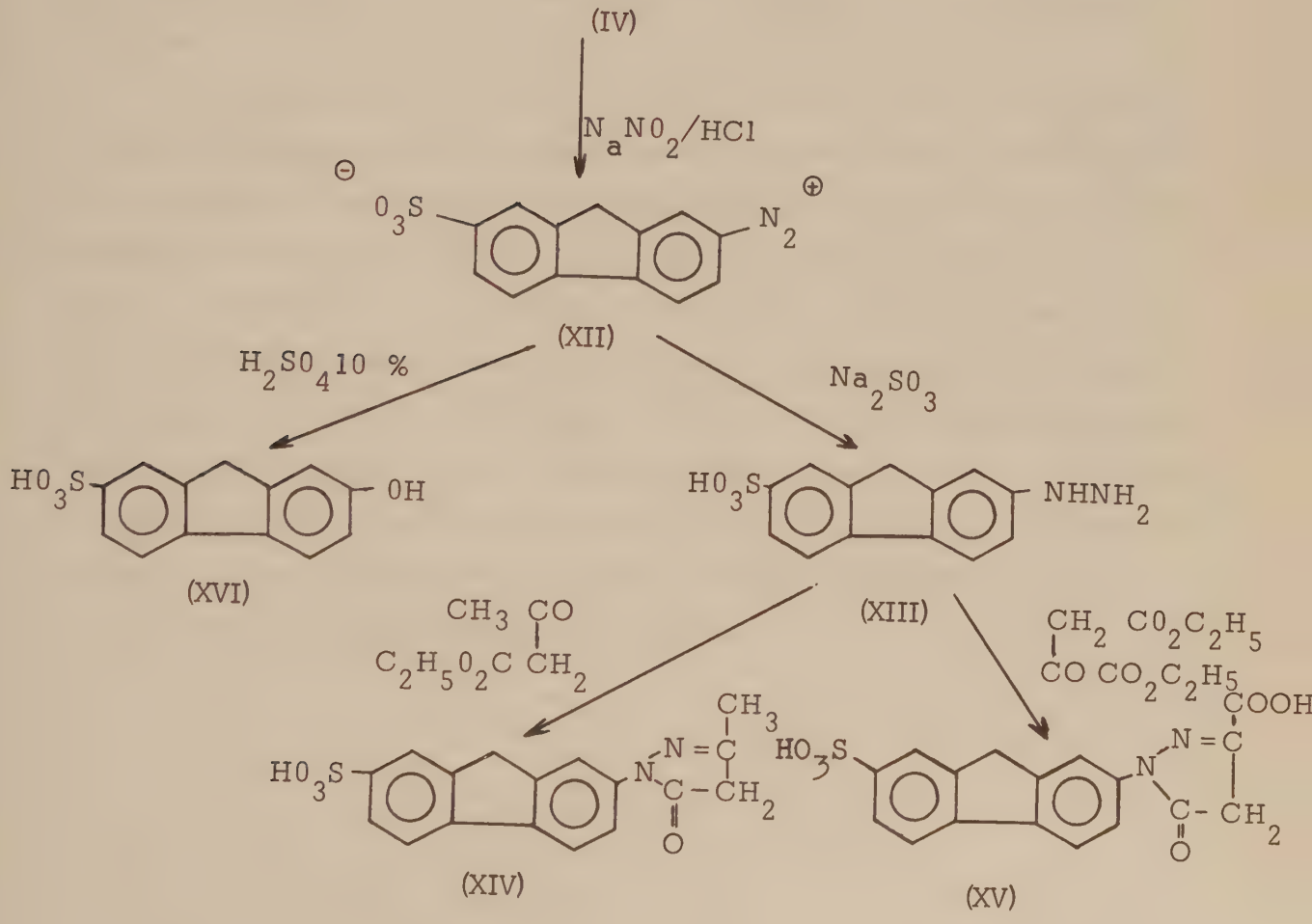
Ce dérivé s'obtient facilement par acylation de l'amine (IV) à l'aide du dicétène, en milieu faiblement alcalin. Il est très soluble dans l'eau, même en milieu acide.



(XI)

Par contre, il est difficilement accessible en utilisant l'acétylacétate d'éthyle comme agent d'acylation. Par exemple, si sur une solution du sel de sodium de (IV) on fait agir une solution alcoolique d'acétylacétate d'éthyle on constate après 10 heures au reflux que l'amine de départ n'a pratiquement pas réagi.

III. DIAZOTATION DE L'AMINE (IV) ET DERIVES PREPARES A PARTIR DU SEL DE DIAZONIUM (XII)

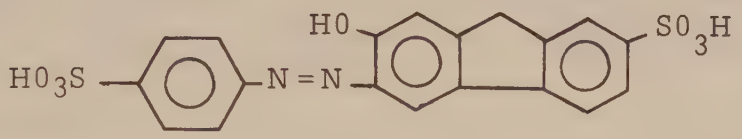


La diazotation de l'amine (IV) peut être effectuée directement ou indirectement selon les méthodes classiques [14]. Le sel de diazonium jaune obtenu est remarquablement stable et peut être séché à 40-50°. Il se décompose lentement à 80° et déflagre vers 160° [14].

Il est à remarquer que si l'amine de départ n'est pas finement pulvérisée puis dispersée dans le milieu de diazotation, elle peut ne pas réagir totalement. Il est alors facile d'en déceler la présence dans le sel de diazonium en copulant un échantillon de celui-ci sur l'acide hydroxy-1 naphtalène trisulfonique-3,6,8 puis en acidifiant : le colorant rouge formé est soluble en milieu acide dilué alors que l'amine (IV) non diazotée ne l'est pas.

La réduction du sel de diazonium (XII) par le sulfite de sodium conduit à l'hydrazine (XIII), laquelle par condensation avec l'acétylacétate d'éthyle puis cyclisation nous permet d'obtenir la (sulfo-7' fluorényl-2')- 1 méthyl-3 pyrazolone-5 (XIV). De même façon peut être synthétisée la (sulfo-7' fluorényl-2') - 1 carboxy-3 pyrazolone-5 (XV) en condensant l'hydrazine (XIII) avec l'oxalacétate de diéthyle. Le groupement diazoïque du diazonium-2 fluorène sulfonique-7 (XII) peut être échangé par un groupe hydroxyle par traitement dans l'acide sulfurique dilué chaud. Notons ici que l'introduction d'un groupe hydroxyle par fusion alcaline d'acides fluorène sulfoniques provoque une oxydation du groupement méthylène et donne naissance à des acides diphénylcarboxyliques [15].

Quelques remarques sur la stabilité d'un colorant azoïque dérivant du copulant (XVI)



(XVII)

Ce colorant brun s'obtient par copulation du sel de diazonium de l'acide sulfanilique sur (XVI) en milieu faiblement alcalin. La position de copulation peut être déterminée par spectroscopie R.M.N. ; en effet, le proton situé sur le carbone 4 du noyau fluorènique et en ortho du pont azoïque sort sous forme d'un singulet dans les champs faibles. Le groupement méthylène apparaît également sous forme d'un singulet, ce qui semble exclure la présence d'isomère.

L'analyse élémentaire et la spectroscopie R.M.N. indiquent que les sels mono et dipotassiques du colorant (XVII) cristallisent respectivement avec 4 et 2 molécules d'eau. Une solution aqueuse du diazoïque (XVII) portée à ébullition ou traitée à froid en milieu alcalin (pH 9,5 à 10) se décompose à l'air.

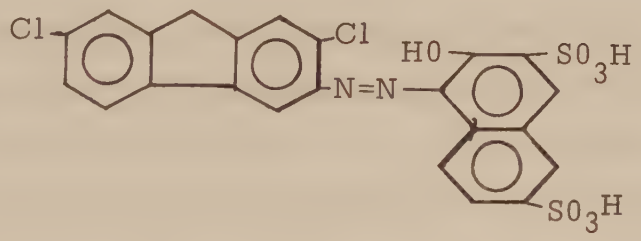
L'instabilité de ce dérivé o-hydroxyazoïque est surprenante, compte tenu de la stabilité générale de ce genre d'azoïques universellement utilisés. Le mécanisme de la dégradation n'a pas pu être établi clairement et nous indiquerons dans ce qui suit uniquement les particularités structurales qui semblent indispensables pour cette dégradation.

1) Configuration azo-3 fluorène ; on peut envisager une tautomérie

$(XVII)_a$ $(XVII)_b$

Cette hypothèse semble valable puisque l'on constate en R.M.N. l'échange des protons $-CH_2-$ quand on effectue la dégradation dans l'eau lourde. Cette tautomérie n'est possible qu'avec une position para (en 3) du groupement azoïque.

2) La présence d'un groupement -OH en 2 sur le noyau fluorènique est également indispensable. Ainsi l'azoïque O-chloré $(XVII)_c$ n'est absolument pas touché en milieu basique.



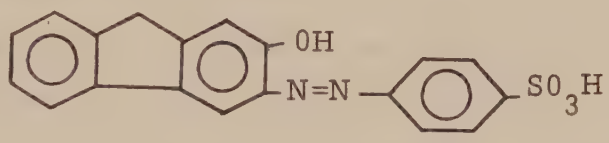
$(XVII)_c$

3) Conditions expérimentales nécessaires :

la présence d'air est indispensable ; sous atmosphère d'azote la dégradation n'a lieu que très lentement. Malheureusement, nous n'avons pas pu mettre en évidence les produits de dégradation de façon univoque. En R.M.N. la dégradation s'accompagne de l'apparition d'un spectre $A'_2\ B'_2$

analogue à celui de l'acide sulfanilique. Mais ce dernier n'a pu être décelé qu'à l'état de trace par chromatographie sur couche mince de gel de silice.

4) Dans l'espoir de pouvoir isoler des produits de dégradation de la partie fluorènique, nous avons préparé le colorant $(XVII)_d$, qui présente la même instabilité :



$(XVII)_d$

Parmi les produits de dégradation, nous avons pu isoler l'hydroxy-2 fluorène, après de nombreuses opérations de purification d'un dérivé brut contenant du soufre.

L'ensemble de ces données expérimentales est encore insuffisant pour proposer un mécanisme de dégradation rationnel.

Notons que les trois autres copulants décrits dans ce chapitre (XI) (XIV) et (XV) ne présentent aucune particularité de ce genre.

IV. PARTIE EXPERIMENTALE

Acide acétoacétylamino-2 fluorène sulfonique-7 (XI)

On dissout 28,3 g du sel de sodium de (IV) dans 500 ml d'eau à 90°. Par refroidissement, le sel de sodium se sépare à nouveau vers 80°. A 65°, on ajoute rapidement 10 g de dicétène. La température s'élève à 69° et après quelques secondes on obtient une solution brune. On continue de refroidir et à 30° précipite le dérivé acylé formé (XII) par addition de 80 ml d'acide chlorhydrique 30 %. Le précipité est filtré à 5° et après séchage donne 32,8 g de produit blanc, lequel peut être purifié par recristallisation dans un mélange acide acétique glacial/eau 1 : 1 ou par mise en suspension dans l'alcool froid.

Rendement : 95 % par rapport à (IV).

Analyse	calculé %	C	59,1	H	4,35	N	4,05	O	23,2	S	9,3
$C_{17}H_{15}NO_5S$	trouvé %		59,3		4,4		3,8		23,5		9,6.

Diazonium-2 fluorène sulfonique-7 (XII)

A une suspension fortement agitée de 26,1 g de l'amine (IV) dans 300 ml d'eau et 25 ml d'acide chlorhydrique 30 %, on ajoute à 20° et en trois heures, 28 ml d'une solution de nitrite de sodium 25 %. On agite encore très intensivement pendant cinq heures puis détruit l'excès de nitrite, filtre le précipité, lave avec beaucoup d'eau et sèche sur de l'anhydride phosphorique : 27,0 g de produit brut.

Rendement : 99 - 100 % par rapport à (IV).

Analyse	calculé %	C	57,4	H	2,95	N	10,3	O	17,65	S	11,8
$C_{13}H_8N_2O_3S$	trouvé %		57,2		3,1		10,2		17,9		11,3.

Le sel de diazonium se présente sous forme de longues aiguilles jaunes, et peut être purifié par dispersion dans l'acide acétique glacial à 20°.

stabilité du sel de diazonium à la chaleur

un échantillon de produit sec est placé dans une étuve maintenue à 80°, et est analysé après une et quatre heures :

		N	O	
$C_{13}H_8N_2O_3S$	calculé %	10,3	17,65	
	trouvé %	- 10,2	17,9	produit séché sur P_2O_5
		- 8,2	19,1	après 1 heure à 80°C
		- 7,7	20,8	après 4 heures à 80°C.

Acide hydrazino-2 fluorène sulfonique-7 (XIII)

La pâte humide du sel de diazonium (XII) (préparée par diazotation de 26,1 g d'amine (IV)) est ajoutée à une solution froide (10°C) composée de 800 ml d'eau, 53 ml d'une solution de bisulfite de sodium 40 % et 22 ml d'hydroxyde de sodium 30 %. Il en résulte peu à peu une solution brune dont le pH atteint 7,4-7,5. Après une heure de réaction à 10°, on introduit sous forte agitation 8 g de poudre de zinc puis 20 ml d'acide chlorhydrique 30 % . Après quoi on chauffe à 95° et filtre la solution jaune pâle. Au filtrat encore chaud on additionne 100 ml d'acide chlorhydrique 30 % ce qui provoque une précipitation partielle de l'hydrazine sous forme de petits batonnets. On chauffe ensuite à 98° et maintient environ 3/4 d'heure à cette température,

jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'anhydride sulfureux. Le précipité blanc est filtré à 80°, lavé avec 500 ml d'eau et finalement mis en suspension dans 300 ml d'alcool à 20°, filtré et séché sous vide : 27 g de produit blanc.

Rendement : 98 % par rapport à (IV).

Analyse	calculé %	C	56,5	H	4,35	N	10,15	O 17,4	S 11,6
$C_{13}H_{12}N_2O_3S$	trouvé %		56,0		4,5		9,9	17,8	11,6.

(Sulfo-7' fluorényl-2')- 1 méthyl-3 pyrozolone-5 (XIV)

A une suspension de la pâte d'hydrazine (préparée à partir de 26,1 g d'amine (IV)) dans 500 ml d'eau à 70° on ajoute 14 g d'acétylacétate d'éthyle, puis élève la température à 80° et ajoute goutte à goutte en 45 minutes 50 ml d'hydroxyde de sodium 10 %. La valeur du pH passe alors de 3,0 à 9,0. Aux environs de pH 7,0 apparaît une solution brune. On chauffe à 98°, agite encore deux heures à cette température, et en même temps maintient la valeur du pH à 9,0 par addition de quelques 6 ml d'hydroxyde de sodium 10 %. Après refroidissement à 80° la pyrazolone (XIV) est précipitée par acidification au rouge congo, filtrée, lavée avec de l'eau froide et séchée. On obtient 29,5 g de produit brut jaune, qui peut être purifié par recristallisation dans un mélange diméthylformamide - eau 6 : 4 .

Rendement 86 % par rapport à (IV).

Analyse	calculé %	C	59,6	H	4,1	N	8,2	O 18,7	S 9,4
$C_{17}H_{14}N_2O_4S$	trouvé %		59,6		4,2		8,5	19,1	9,6.

(Sulfo-7' fluorényl-2')- 1 carboxy-3 pyrazolone- 5 (XV)

Le processus opératoire est le même que celui utilisé pour la synthèse de la pyrazolone (XIV).

Au lieu de 14 g d'acétylacétate d'éthyle on utilise ici 20,2 g d'oxalacétate de diéthyle.

Lors de la précipitation de la pyrazolone par acidification au rouge congo le sel monosodique se sépare. On obtient 24,4 g de produit brut jaune.

Rendement : 62 % par rapport à (IV).

Par recristallisation dans l'eau on obtient une substance pure.

Analyse	calculé %	C 51,8	H 3,1	N 7,1	S 8,1	Na 5,8
$C_{17}H_{11}N_2O_6SNa$	trouvé %	51,6	3,2	6,9	8,1	4,4.

Acide hydroxy-2 fluorène sulfonique-7 (XVI)

La pâte du sel de diazonium (XII) préparée par diozotation de 26,1 g d'amine (IV) est traitée 10 heures au reflux dans 200 ml d'acide sulfurique 10 %. La suspension jaune se transforme lentement en une solution brune dans laquelle se trouvent encore de fines paillettes blanches d'amine (IV) non diazotée.

Après refroidissement à 5° on filtre et acidifie fortement le filtrat par addition d'acide sulfurique concentré jusqu'à précipitation complète du dérivé hydroxylé (XVI). On refroidit à 0-3° filtre , dissout le précipité dans l'eau, et précipite le sel de sodium de l'acide sulfonique par addition de sel de cuisine. Après filtration le sel de sodium est repris plusieurs fois dans l'alcool aqueux 80 %.

On obtient 13,6 g du sel de sodium de (XVI) .

Rendement : 48 % par rapport à (IV).

Analyse	calculé %	C 55,0	H 3,2	S 11,3	Na 8,1
$C_{13}H_9O_4SNa$	trouvé %	54,8	3,5	11,1	7,8.

Acide hydroxy-2 (sulfo-4' phénylazo)- 3 fluorène sulfonique-7 (XVII)

On diazote 3,46 g d'acide sulfanilique et neutralise à pH 5,0 peu avant la copulation.

D'autre part, on dissout 5,7 g du sel de sodium de (XVI) dans 100 ml d'eau et 30 ml de pyridine. A cette solution refroidie à 5° on ajoute régulièrement la suspension du sel de diazonium et maintient le pH à la valeur de 8,0 par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium 1 %. Après 10 heures d'agitation à température ambiante, le colorant brun est précipité avec du chlorure de potassium et filtré. Il est ensuite dissous dans l'eau puis dialysé et précipité par dilution dans l'alcool. On sèche sur de l'anhydride phosphorique.

Analyse	calculé %	C	40,8	H	2,85	N	5,0	S	11,5	K	14,0
$C_{19}H_{12}N_2O_7S_2K_2, 2\,H_2O$	trouvé %		40,7		2,4		5,1		10,4		14,6.

Le sel de potassium est alors dissous dans l'eau et chromatographié sur une colonne de talc (à l'aide de l'eau comme éluant). Le chromatogramme présente une petite zone rouge située au départ, que l'on sépare facilement de la zone brune du colorant. Le colorant absorbé est dissous dans l'eau et après filtration, acidifié au rouge congo avec de l'acide chlorhydrique. La solution acide est alors dialysée et ensuite diluée par addition d'alcool. Le colorant brun qui précipite est filtré et séché sur de l'anhydride phosphorique.

Analyse	calculé %	C	41,0	H	3,8	N	5,0	S	11,5	K	7,1
$C_{19}H_{13}N_2O_7S_2K, 4\,H_2O$	trouvé %		40,7		3,4		4,7		11,7		7,5.

spectroscopie R.M.N. (Varian A-60)

solvant : D M S O

δ en Hz/sel de sodium de l'acide (triméthylsilyl)-3 propane sulfonique

$-CH_2-$ à 239 (s)

H sur C_4 à 492 (s).

Acide (dichloro-2',7' fluorénylazo-3')-1 hydroxy-2 naphtalène disulfonique-3,6 (XVII)$_c$

2,5 g de dichlor-2,7 amino-3 fluorène, préparés selon la méthode de Kretov et Litinov [16] sont diazotés dans l'acide nitrosylsulfurique. Le sel de diazonium est ensuite précipité en coulant la solution sulfurique sur de la glace, puis filtré et lavé avec de l'eau. Il est alors mis en suspension dans une solution aqueuse de 3 g d'acide hydroxy-2 naphtalène disulfonique-3,6. Par neutralisation au carbonate de sodium la copulation se produit et un colorant rouge prend naissance. Ce colorant est précipité par addition de sel de cuisine, filtré et lavé.

Acide (hydroxy-2' fluorénylazo-3') benzène sulfonique-4 (XVII)$_d$

On diazote 3,46 g d'acide sulfanilique et neutralise à pH 6,0 peu avant copulation. La suspension du sel de diazonium est ajoutée à une solution froide (5°) de 3,64 g d'hydroxy-2 fluorène [17] dans un mélange composé de 30 ml de diméthylformamide et 5 ml d'eau. En même temps le pH est maintenu à 7,5 par addition de carbonate de sodium. Un colorant brun prend naissance et précipite dans le milieu réactionnel. On laisse monter la température à 20°, agite encore trois heures, filtre et lave avec de l'eau. Le produit brun est ensuite dissous à chaud dans un mélange eau-alcool 1 : 1 et reprécipité à l'état d'acide libre par additon d'acide chlorhydrique.

Analyse	calculé %	C 62,3	H 3,8	N 7,6	S 8,7
$C_{19}H_{14}N_2O_4S$	trouvé %	61,7	4,1	7,1	8,5.

spectroscopie R.M.N. (Varian A - 60)

solvant : D M S O

δ en Hz/sel de sodium de l'acide (triméthylsilyl)-3 propane sulfonique

$-CH_2-$ à 241 (s)

H sur C_4 à 496 (s).

Décomposition

le colorant est dissous dans un mélange eau-alcool 1 : 1 et le pH de la solution est amené à 11,0 par addition de carbonate de sodium. La dégradation peut être suivie par chromatographie sur colonne de talc en éluant avec de l'eau. Après quelques heures la décomposition est pratiquement totale. Elle est d'autant plus rapide que la surface d'exposition à l'air est plus grande. On évapore la solution au 1/3 et filtre le précipité, lequel est ensuite traité dans l'acide chlorhydrique 1 % puis recristallisé deux fois dans un mélange eau-alcool 1 : 1. On obtient alors un produit blanc dont les caractéristiques sont celles de l'hydroxy-2 fluorène. F : 169° (litt. 170[17]).

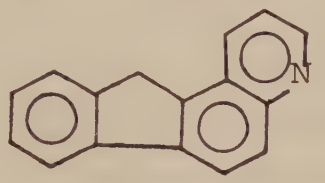
Analyse	calculé %	C 85,6	H 5,5	O 8,8
$C_{13}H_{10}O$	trouvé %	85,8	5,7	8,4.

C H A P I T R E I I I

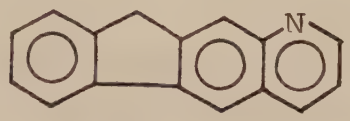
PROCESSUS DE CYCLISATION DE CERTAINS DERIVES DE L'ACIDE AMINO-2 FLUORENE SULFONIQUE - 7 - OBTENTION DE NOUVELLES INDENO-QUINOLEINES

I. INTRODUCTION

Les premières études sur la cyclisation d'acylamino-2 fluorène remontent vers 1900 où Diels et Staehlin [18], appliquant la réaction de Skraup sur l'amino-2 fluorène obtiennent une indéno-quinoléine à laquelle ils sont incapables d'attribuer une formule (A ou B).

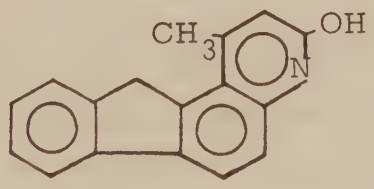


A



B

Plus tard Hughes Lions et Wright [19] se basant sur des analogies de structure entre fluorène et cyclopentadiène et indène attribuent à la quinoléine préparée par Diels et Staehlin la formule A, sans autre preuve de structure. Ces auteurs préparent également la méthyl-1 hydroxy-3 indéno-11 H [2,1 - f] quinoléine en traitant l'acétoacétylamino-2 fluorène dans l'acide sulfurique concentré à 0°C, et lui attribue également une structure angulaire.



D'autres réactions de cyclisation de dérivés substitués en 2 sont connues et semblent indiquer que la position 3 est la plus réactive.

En 1933, Barnett, Goodway et Watson [20] cyclisent l'acide 0-(fluorénoyl-2) benzoïque et démontrent que le composé formé est le phtaloyl-2,3 fluorène.

La même année Koelsch [21] établit au cours de la synthèse du benzo-2,3 fluorène que par traitement du chlorure de l'acide (fluorényl-2) γ-butyrique par le chlorure d'aluminium la fermeture du cycle s'effectue en 3.

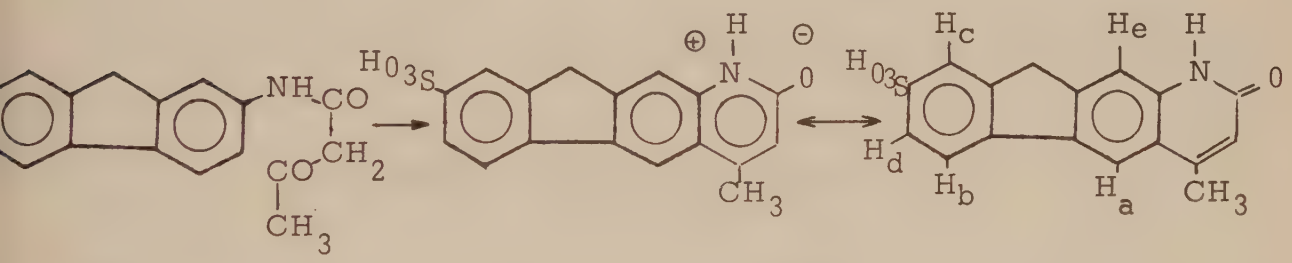
Dans ce chapitre, nous nous proposons de déterminer, principalement par spectroscopie R.M.N. et chromatographie, si les réactions de cyclisation de l'acide amino-2 fluorène sulfonique-7 (IV) conduisent effectivement à un dérivé unique ou bien à un mélange des deux isomères possibles, c'est-à-dire avec fermeture du cycle en position 1 (structure angulaire) et 3 (structure linéaire).

II. PREPARATION D'INDENOQUINOLEINES

1) Cyclisation de l'acide acétoacétylamino-2 fluorène sulfonique-7 (XI)

(XI) se cyclise facilement dans l'acide sulfurique concentré à 20°. Après fermeture du cycle on ne peut plus provoquer une réaction de copulation sur le carbone voisin du groupe carbonyle.

Par spectroscopie R.M.N. on démontre que la cyclisation s'effectue uniquement sur le carbone 3 du noyau fluorénique, c'est-à-dire que l'on obtient une structure linéaire (XVIII).

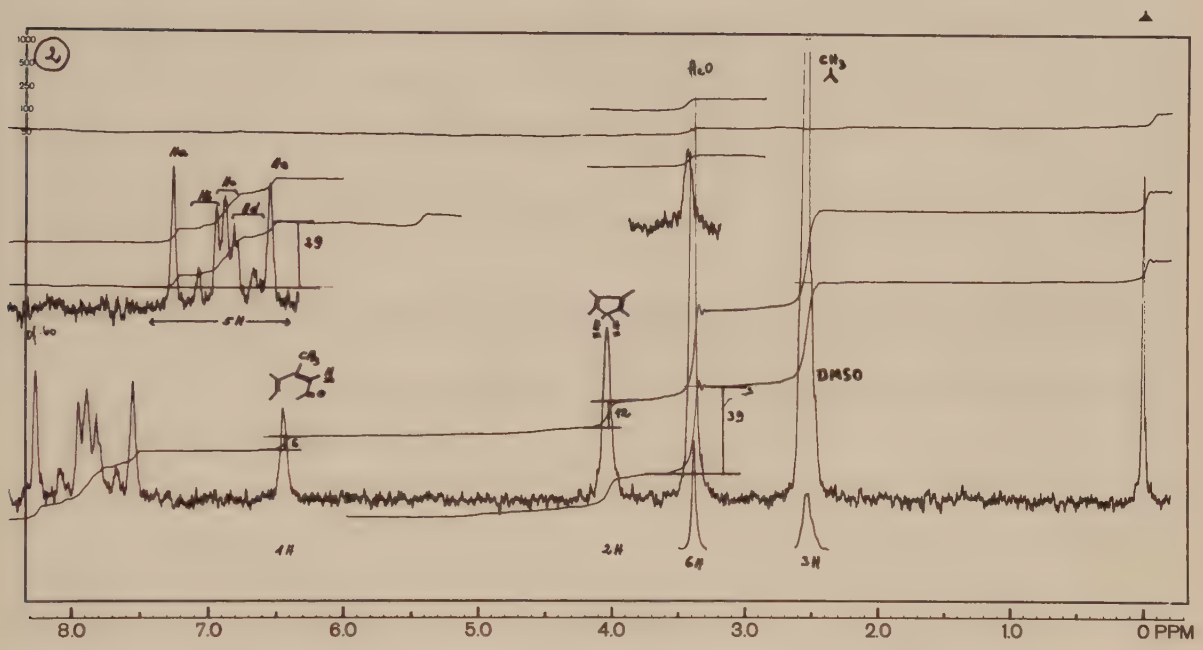


(XI) (XVIII)

Acide céto-2 méthyl-4 indèno-10 H [1,2-g] dihydro-1,2 quinoléine sulfonique-8

En effet, on observe en R.M.N. un seul méthyle et un seul méthylène. Par ailleurs les hydrogènes sur C_5 (H_a à 495 Hz) et C_{11} (H_e à 453 Hz) apparaissent chacun sous forme d'un singulet, ce qui correspond bien à une position para. Pour un isomère cyclisé en 1

(XVIII bis) on devrait observer une constante de couplage de 7 à 10 Hz pour ces deux protons qui seraient alors situés en position ortho, l'un par rapport à l'autre.

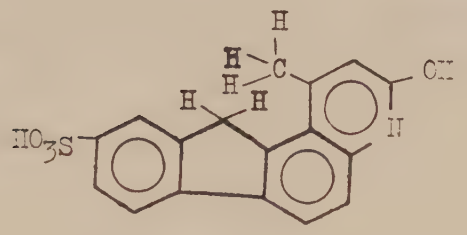


Spectre R.M.N. de (XVIII)

L'analyse élémentaire révèle que le produit cyclisé cristallise avec une molécule d'eau à l'état d'acide libre. Le produit anhydre peut s'obtenir par séchage à 130-140°.

La cyclisation univoque en position 3 peut s'expliquer par des encombrements stériques entre groupements méthyle et méthylène sur l'autre isomère possible (XVIII bis) ; ceci apparaît très nettement

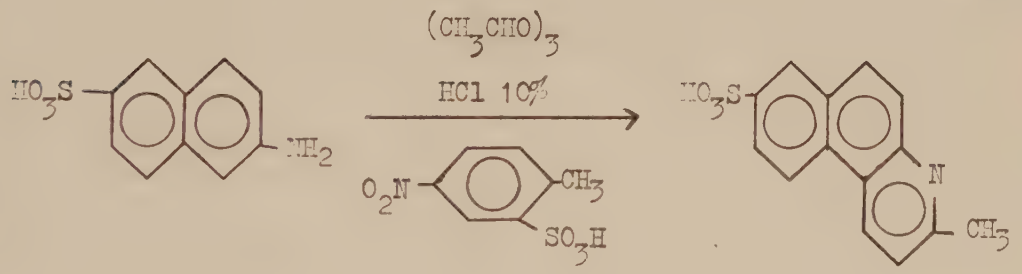
dans l'examen d'un modèle de Dreiding.



(XVIII) bis

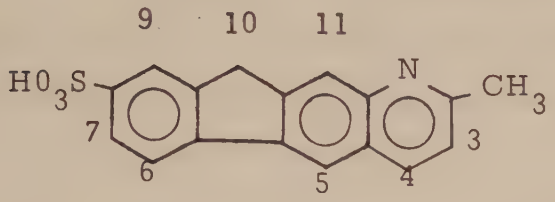
2) Préparation d'indénoquinoléines à partir de l'amine (IV)

Un brevet américain [22] décrit la préparation de la benzo-quinoléine suivante :



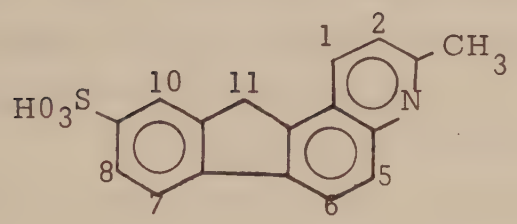
Nous avons contrôlé la structure et l'homogénéité du produit de réaction à l'aide de la spectroscopie R.M.N. Si on applique cette méthode à l'acide amino-2 fluorène sulfonique-7 (IV) : il se forme un produit dont le spectre R.M.N. révèle le caractère non aromatique du cycle azoté. Après aromatisation on obtient non pas un seul dérivé, mais

un mélange des deux isomères suivants dans le rapport 40 : 60



(XIX)

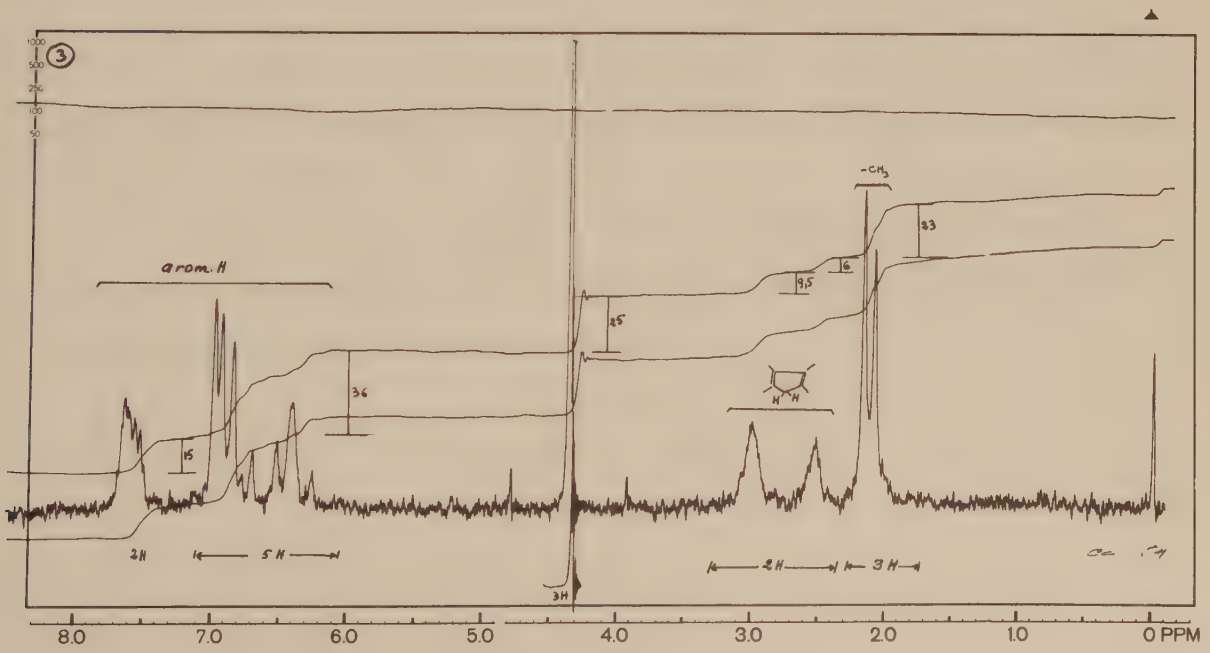
acide méthyl-2 indéno-10 H [1,2-g] quinoléïne sulfonique-8



(XX)

acide méthyl-3 indéno-11 H [2,1-f] quinoléïne sulfonique-9

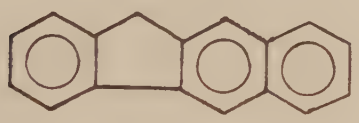
Dans le spectre R.M.N. de ce mélange on trouve effectivement quatre singulets correspondant aux deux groupements méthyle et méthylène ($-CH_3$ à 124 et 128 Hz ; $-CH_2-$ à 150 et 180 Hz).



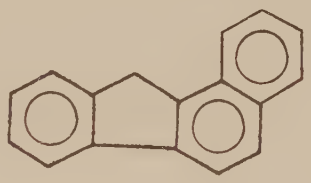
Spectre R.M.N. de (XIX) + (XX)

Ces deux isomères peuvent être séparés par voie chromatographique sur une colonne de talc. Cependant si on soumet les deux produits ainsi isolés à la spectroscopie R.M.N. il n'est pas possible de déduire leurs structures d'après les spectres obtenus. En effet, les protons 5 et 11 d'une part (dans l'isomère (XIX)) et 5 et 6 d'autre part (dans (XX)) ont le même déplacement chimique. Par conséquent on n'observe pas le couplage (ortho ou para) nécessaire à la détermination de la position de cyclisation.

Afin d'examiner l'influence de la structure (linéaire ou angulaire) sur le déplacement chimique du groupement méthylène, nous avons comparé les deux benzofluorènes suivants :



10 H-benzo (b) fluorène



11 H-benzo (a) fluorène

Nous avons trouvé que les protons du groupement méthylène sont plus déblindés dans la structure angulaire ($-CH_2-$ à 252 Hz) que dans la structure linéaire ($-CH_2-$ à 245 Hz).

Par analogie on pourrait donc penser que les protons du groupement méthylène les plus déblindés correspondent au dérivé (XX) ; il en résulterait pour le mélange un rapport

$$\frac{(XIX)}{(XX)} = \frac{40}{60} \quad .$$

Mais il faut noter que les spectres des deux benzo-fluorènes ont été pris dans le D M S O et celui du mélange (XIX) + (XX) dans l'eau (la solubilité dans le D M S O étant insuffisante).

Cet exemple montre qu'en l'absence d'effets stériques les positions 1 et 3 entrent en compétition avec des chances pratiquement égales dans les processus de cyclisation.

Ce résultat remet en question les conclusions anciennes de Hughes, Lions et Wright, mentionnées en début de chapitre, et qui tendaient à attribuer une réactivité plus grande à la position 1.

Nous aurons l'occasion, au chapitre suivant, de revenir sur la complexité de l'orientation dans la polysubstitution électrophyle sur le noyau fluorènique.

III. PARTIE EXPERIMENTALE

Cyclisation de l'acide acétoacétylamino-2 sulfonique-7 (XI)

On dissout 10 g de (XI) dans 50 g d'acide sulfurique 92 % à 20°, agite trois heures et verse la solution sur de la glace pilée. Le précipité blanc jaunâtre est filtré et lavé avec de l'alcool. Il est ensuite mis en suspension dans l'eau et dissous par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium 10 %. Par salage on précipite le sel de sodium de l'acide (XVIII) formé, lequel est filtré, lavé avec de l'alcool aqueux 80 % et séché à 130°.

On obtient 5,85 g d'un produit blanc amorphe.

Rendement : 58 % par rapport à (XI)

Analyse	calculé %	C	58,5	H	3,3	N	4,0	S	9,2	Na	6,6
$C_{17}H_{12}NO_4SNa$	trouvé %		57,8		3,4		4,1		9,0		6,8.

Analyse de l'acide sulfonique libre hydraté :

$C_{17}H_{13}NO_4S, H_2O$	calculé %	C	59,1	H	4,35	N	4,1	O	23,2	S	9,3
	trouvé %		58,9		4,4		3,9		22,4		9,6.

Spectroscopie R.M.N. (Varian A-60)

Solvant D M S O

Référence interne : sel de sodium de l'acide (triméthylsilyl)-3 propane sulfonique.

Acide méthyl-2 indéno-10 H [1,2-g] quinoléïne sulfonique-8 (XIX) et acide méthyl-3 indéno-11 H [2,1-f] quinoléïne sulfonique-9 (XX)

On introduit 26,1 g de l'amine (IV) dans une solution composée de 200 ml d'acide chlorhydrique 10 %, 100 ml de diméthylformamide et 4 g d'acide paranitrotoluène sulfonique. La suspension est chauffée à 100° puis on ajoute goutte à goutte, en 20 minutes, 10 ml de paraldéhyde et agite encore une heure. L'amine de départ n'est alors plus décelable. On refroidit à 5°, filtre et lave avec de l'eau. Le précipité est repris dans 200 ml d'eau et neutralisé à l'aide de carbonate de sodium. A la solution obtenue on ajoute 10 g d'acide paranitrotoluène sulfonique et chauffe une heure au reflux. On filtre à chaud et dissout du sel de cuisine dans le filtrat : il se forme un précipité blanc-jaunâtre amorphe, lequel est filtré après refroidissement à 10°C.

Le produit est ensuite dissous dans l'eau, isolé à l'état d'acide sulfonique libre par acidification et séché : on obtient 9,7 g du mélange des deux isomères.

Rendement : 31 %

Analyse	calculé %	C	65,6	H	4,2	N	4,5	S 10,3
$C_{17}H_{13}NO_3S$	trouvé %		65,1		4,4		4,2	10,4.

Spectroscopie R.M.N. (Varian A - 60)

Solvant : D_2O (à 90° C)

Référence interne : sel de sodium de l'acide (triméthylsilyl)-3 propane sulfonique.

Séparation chromatographique des deux isomères

On dissout 1 g de produit dans 50 ml d'une solution de carbonate de sodium 1 % et chromatographie sur une colonne de talc (30 x 3,3 cm). Par

élution avec une solution de carbonate de sodium 1 %, les deux isomères se séparent bientôt en deux anneaux bruns que l'on recueille séparément à la sortie de la colonne. On précipite chaque isomère par addition de sel, filtre et lave avec une solution de chlorure de sodium 1 %. La séparation est aussi possible en dissolvant et en éluant le sel de sodium du mélange des deux isomères dans l'eau distillée.

C H A P I T R E I V

SYNTHESES D'ACIDES AMINO-2 FLUORENE MONO- ET DI-SULFONIQUES ET ETUDE DE L'ORIENTATION DE LA TRISUBSTITUTION SUR LES ACIDES AMINO-2 FLUORENE MONOSULFONIQUES

I. INTRODUCTION

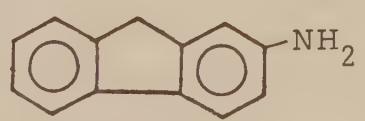
Nous nous sommes proposés de préparer tout d'abord des acides amino monosulfoniques autres que le dérivé 2,7 obtenu par substitution directe au chapitre I. Le procédé d'obtention d'acides aminosulfoniques par cuisson du sulfate de l'amine (backprocess) fut alors adapté à l'amino-2 fluorène.

Les nouveaux acides monosulfoniques obtenus ainsi que le dérivé-2,7 (IV) furent ensuite soumis à une nouvelle sulfonation.

Au cours de la préparation de ces acides amino-2 disulfoniques par des voies différentes nous essaierons de coordonner les résultats obtenus et discuterons l'orientation de la trisubstitution.

II. OBTENTION D'ACIDES AMINO-2 FLUORENE SULFONIQUES PAR "BACK PROCESS"

L'amino-2 fluorène (XXI) s'obtient par réduction du dérivé nitré [23]. La manipulation de cette amine nécessite quelques précautions en raison de son action cancérogène, mentionnée dans de nombreuses publications récentes [24].

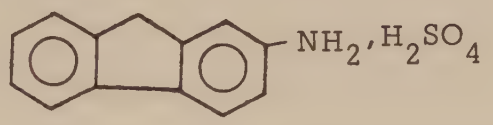
(II) ⟶ 

(XXI)

a) Préparation du sulfate de l'amine (XXI)

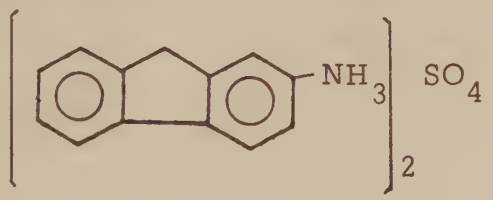
(XXI) est soluble dans le chloroforme, l'acétone et l'acide acétique glacial.

Si l'on ajoute la quantité stoechiométrique d'acide sulfurique concentré à une solution chloroformique de (XXI) à 0° (température suffisamment basse pour éviter une sulfonation directe), on obtient un produit dont l'analyse élémentaire ne concorde pas avec la formule du sulfate simple (XXII)

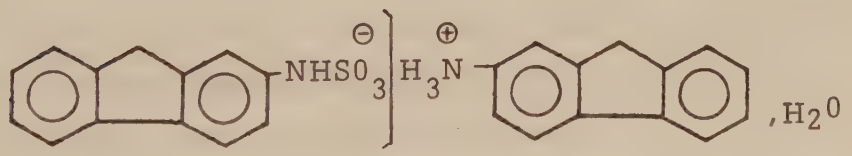


(XXII)

mais avec l'une des deux formules suivantes :

A 

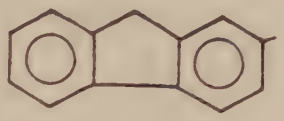
ou

B 

On aboutit aux mêmes résultats en ajoutant la solution chloroformique de (XXI) à l'acide sulfurique concentré à 0°, ou en remplaçant le chloroforme par l'acétone.

- Détermination de la structure du sel de l'amine (A ou B) : -

par neutralisation d'une suspension aqueuse de ce sel avec une solution de carbonate de sodium,un produit de formule A devrait libérer de l'amino-2 fluorène et B un mélange d'amino-2 fluorène et de sel de sodium de l'acide sulfonamique



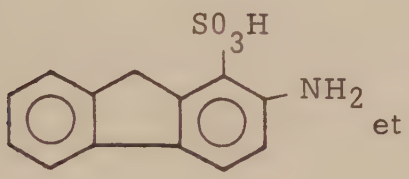
Or, après filtration à 0° et lavage à l'eau froide, nous avons obtenu un produit jaune totalement soluble dans l'acétone, fondant à 127°, et que l'analyse élémentaire confirme comme étant de l'amino-2 fluorène (litt. F 127-128 [23]). Dans le filtrat après extraction des traces d'amine (XXI) par l'éther et alcalinisation de la solution aqueuse, nous n'avons pas décelé la présence d'amine (XXI) laquelle devrait être engendrée par décomposition de l'acide sulfonamique. Nous attribuerons donc la structure A au sel formé.

- Préparation du sulfate (XXII) -

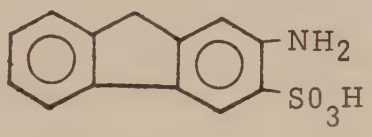
(XXII) se forme lorsque l'on ajoute lentement une solution de l'amine (XXI) dans l'acide acétique glacial à une solution contenant la quantité stoechiomètrique d'acide sulfurique concentré dans de l'acide acétique glacial, entre 5 et 13°.

b) Back process

En général, la cuisson s'effectue sous pression réduite à 180-220° [25]. Dans le cas du sulfate (XXII) nous avons dû chauffer à 250° pendant plusieurs heures pour obtenir une transposition. Nous avons alors démontré la formation de deux acides amino-2 fluorène sulfoniques auxquels nous avons attribué les formules suivantes :



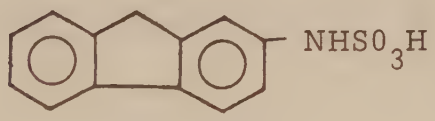
et



(XXIII)
acide amino-2 fluorène sulfonique-1

(XXIV)
acide amino-2 fluorène sulfonique-3

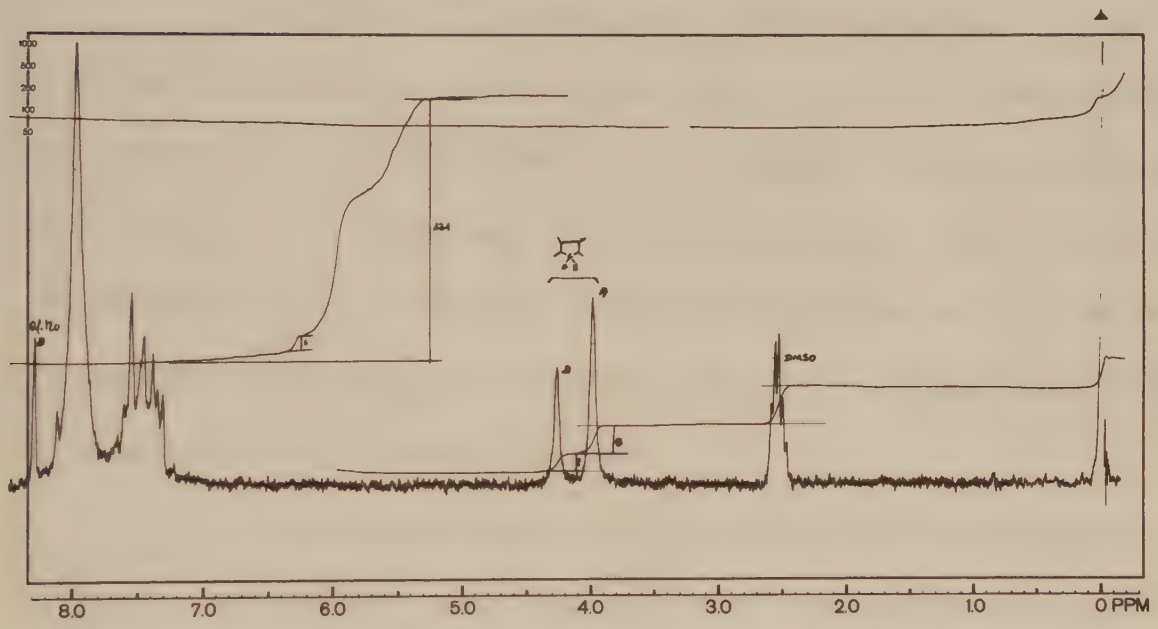
En effet, la transposition de l'acide sulfonamique intermédiaire



peut s'effectuer seulement avec migration du groupement sulfonique sur l'une ou l'autre des positions ortho, la position para étant occupée [25]. Les deux acides (XXIII) et (XXIV) peuvent être révélés par spectroscopie R.M.N. (deux bandes pour le groupement méthylène) et par chromatographie sur couche mince (deux zones rouges distinctes par élution du colorant

obtenu par diazotation et copulation sur le β-naphtol). Dans le spectre R.M.N., l'intégration des bandes méthyléniques (239 et 256 Hz) et du pic (497 Hz) correspondant au proton situé en ortho du groupement sulfonique dans (XXIV), permet de déterminer la présence des deux dérivés dans le rapport

$$\frac{(XXIII)}{(XXIV)} = \frac{60}{40} = \frac{A}{B} \quad \text{(dans le spectre R.M.N.)}$$



Spectre R.M.N. de (XXIII) + (XXIV)

(IV) $\xrightarrow{cop.}$ β-naphtol

(XXIII) + (XXIV) $\xrightarrow{cop.}$ β-naphtol

Chromatogramme sur couche mince de gel de silice des colorants obtenus à partir de l'amine (IV) et du mélange (XXIII) et (XXIV)

III. PREPARATION D'ACIDES AMINO-2 FLUORENE DISULFONIQUES

La détermination de la position du troisième substituant dans le noyau fluorènique a toujours causé de grandes difficultés en particulier quand les groupements déjà présents sont accepteurs d'électrons.

Ainsi Courtot [26] prépara deux acides trisubstitués : l'acide fluorène trisulfonique-2,7, x et l'acide nitro-x fluorène disulfonique-2,7 ; dans aucun cas, il ne put déterminer la position x du troisième substituant. Par sulfonation de l'acide amino-2 fluorène sulfonique-7 (IV), on peut logiquement prévoir que le deuxième groupement sulfonique se fixera sur le noyau déjà substitué par un groupement donneur d'électrons, c'est-à-dire en position ortho du groupement amino.

En vue de vérifier ceci, nous allons procéder de la manière suivante : par sulfonation du mélange des deux acides monosulfoniques (XXIII) et (XXIV) obtenus par back-process nous introduisons un groupement sulfonique en position 7. Ce mélange d'acides disulfoniques 1,7 et 3,7 sera chromatographiquement comparé à celui obtenu par sulfonation de l'acide (IV). Afin d'arriver à une séparation aussi nette que possible des différents isomères nous avons diazoté les deux mélanges d'acides disulfoniques puis copulé sur le β-naphtol. Après séparation chromatographique des colorants mono-

azoïques nous les avons comparés par spectroscopie U.V.

a) sulfonation de l'acide (IV)

Les produits réactionnels sont analysés de la façon suivante : après diazotation et copulation sur le β-naphtol on isole les colorants rouges formés par salage puis les chromatographie sur couche mince de gel de silice. Le nombre de tâches rouges révélées correspond au nombre d'acides sulfoniques présents. Pour un éluant convenablement choisi les Rf des acides mono et disulfoniques sont très différents. Les trois procédés de sulfonation suivants ont été utilisés :

méthode 1

traitement de (IV) par l'acide sulfurique concentré à 180° _

L'amine (IV) est soluble dans l'acide sulfurique 92 %. Par chauffage à 175-180°, il se forme un mélange d'acides disulfoniques très solubles dans l'eau et insolubles dans l'acide acétique glacial et l'alcool. Leurs sels de potassium sont peu solubles dans l'eau à 0°.

Le chromatogramme révèle la présence de trois acides disulfoniques. La sulfonation est incomplète après une demie heure à 180°.

méthode 2

traitement du dérivé acétylé (XXV) par l'acide sulfurique 100 % à 140°C.

L'acide acétylamino-2 fluorène sulfonique-7 (XXV) est facilement accessible pour l'action de l'anhydride acétique sur une solution aqueuse du sel de sodium de (IV). Si on dissout (XXV) dans l'acide sulfurique 100 % à 140°, la sulfonation est incomplète après une heure. Quatre isomères disulfoniques prennent naissance dont trois en quantités prédominantes. Au cours de la sulfonation et de l'isolation des produits de réaction, il s'effectue une désacétylation du groupement amino.

méthode 3

traitement du dérivé acétylé (XXV) par la chlorhydrine sulfurique à 80° puis hydrolyse des sulfochlorures dans l'acide sulfurique 50 %.

Si l'on introduit (XXV) dans de la chlorhydrine sulfurique fraîchement distillée et traite une heure à température constante, on observe les résultats suivants :

- à 20°, il se forme le sulfochlorure de l'acide (XXV) lequel après hydrolyse dans l'acide sulfurique 50 % donne le monoacide (IV)

- à 60° les acides disulfoniques commencent à prendre naissance

- à 70-80° la sulfonation est totale et on obtient un mélange de trois acides disulfoniques dont deux principaux. Il se forme également un peu d'acide trisulfonique (faible excès du soufre dans l'analyse élémentaire) que l'on identifie sur le chromatogramme des colorants

- au-dessus de 80°, il se forme davantage d'acide trisulfonique, mais à 120°, les acides disulfoniques peuvent toujours être décelés.

La méthode 3 de sulfonation à 80° nous semble la meilleure.

Notons que les expériences conduites avec l'amine libre (IV) au lieu du dérivé acétylé (XXV) mènent aux mêmes résultats dans les méthodes 2 et 3.

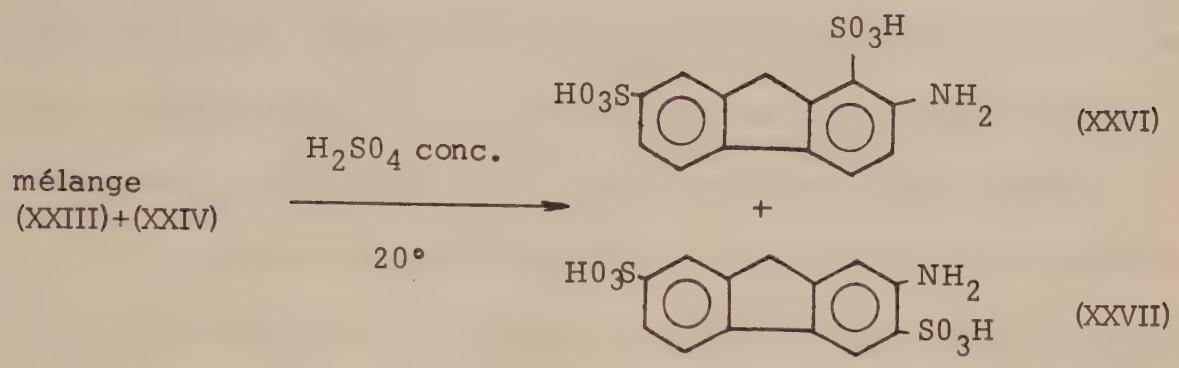
b) sulfonation du mélange d'acides monosulfoniques (XXIII) et (XXIV)

Nous obtenons par dissolution de ce mélange dans l'acide sulfurique concentré à 20° deux isomères disulfoniques (XXVI) et (XXVII) que l'on révèle également sous forme de colorant après diazotation et copulation sur le β-naphtol.

c) structure et comparaison des acides disulfoniques isomères obtenus sous (a méthode 3 et (b

1. La sulfonation des monoacides (XXIII) et (XXIV) conduit

sans équivoque aux diacides-1,7 (XXVII) et -3,7 (XXVII).



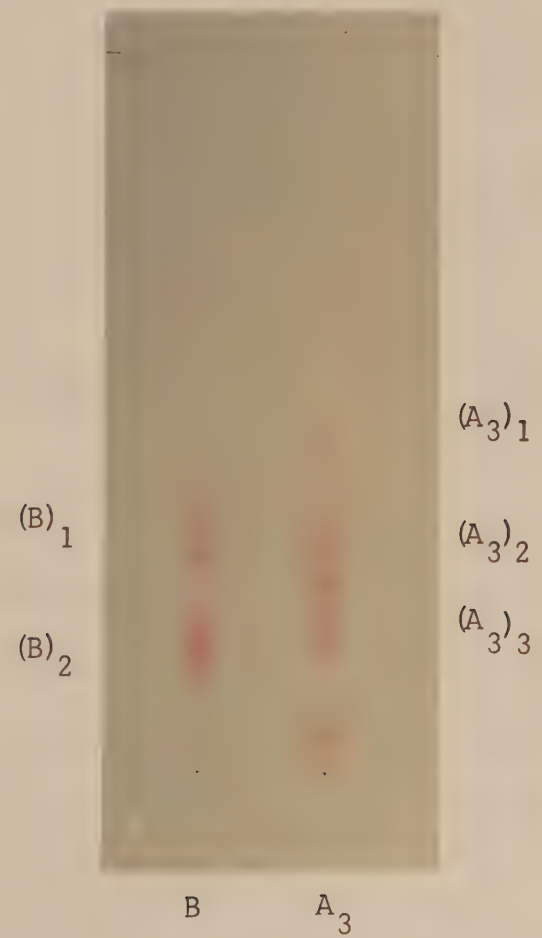
En effet, les conditions de sulfonation sont très douces et le deuxième groupement sulfonique entrant doit donc se fixer sur une position très réactive. Il est connu que la position 7 réagit très facilement lors des substitutions électrophiles de dérivés monosubstitués en 2. Ainsi, par exemple, la sulfonation de l'amino-2 fluorène (XXI) conduit à l'acide amino-2 fluorène sulfonique-7 (IV) [27], bien que le groupement amino oriente fortement en position ortho sur le même noyau. Ceci exclut évidemment l'introduction du deuxième groupement sulfonique sur le noyau déjà substitué.

2. Comparaison entre les acides disulfoniques (XXVI) et (XXVII) et ceux obtenus par sulfonation de (XXV) selon la méthode 3 à 80°.

Pour plus de clarté dans la suite de cet exposé, nous appellerons B le mélange des acides (XXVI) et (XXVII) et A_3 le mélange obtenu par sulfonation de (XXV).

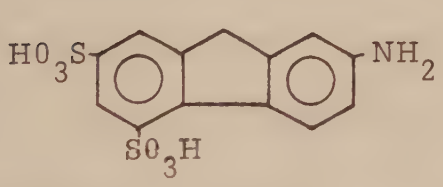
Après diazotation et copulation sur le β-naphtol des mélanges B et A_3, nous obtenons deux mélanges de colorants monoazoïques que nous chromatographions sur couche mince de gel de silice à l'aide de l'éluant déjà utilisé pour les acides monosulfoniques (XXIII) et (XXIV).

Nous appellerons $(B)_1$ et $(B)_2$ les deux colorants du mélange B - $(B)_1$ étant la tâche la plus haute dans le chromatogramme et $(A_3)_1$ $(A_3)_2$ $(A_3)_3$ les trois colorants disulfoniques du mélange (A_3) - $(A_3)_1$ étant la tâche la plus haute et $(A_3)_2$ et $(A_3)_3$ les tâches correspondant aux deux diacides principaux.

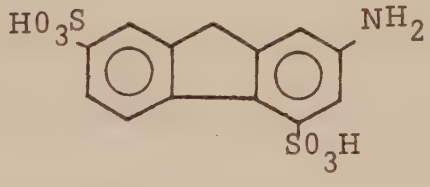


Ce chromatogramme permet de constater que $(B)_1$ et $(A_3)_2$ d'une part et $(B)_2$ et $(A_3)_3$ d'autre part ont pratiquement les mêmes Rf compte tenu des différences de concentration. Mais on observe une légère différence de nuance entre $(B)_1$ et $(A_3)_2$. L'examen des spectres d'absorption U.V. de chaque tâche permet d'établir que seuls $(B)_2$ et $(A_3)_3$ sont absolument identiques. Pour $(B)_1$ et $(A_3)_2$ l'interprétation est plus délicate. Il se pourrait que $(A_3)_2$ contienne le même isomère que $(B)_1$ avec en plus un autre produit non séparé par chromatographie, mais qui modifie la nuance et le spectre U.V.

Pour l'isomère $(A_3)_1$ nous pouvons envisager les structures (XXVIII) et (XXIX).



(XXVIII)



(XXIX)

La position 5 peut réagir comme par exemple lors de la nitration du nitro-2 fluorène où nous obtenons un mélange de dinitro-2,5 et dinitro-2,7 fluorène [28]. Certains auteurs signalent également l'introduction d'un substituant en position 5 (ou 4) lors de la nitration du dichlor-2,7 fluorène [29].

Compte tenu de ces indications très vagues et l'absence de données expérimentales, il n'est pas possible de choisir entre (XXVIII) et (XXIX).

IV. CONCLUSION

L'application du "back process" à l'amino-2 fluorène nous a permis d'isoler deux nouveaux dérivés mono sulfonés substitués en position ortho du groupement amino.

Ces deux isomères peuvent être utilisés pour l'obtention d'un mélange de deux acides disulfonés en -1,7 et -3,7. Ce processus peut être contrôlé facilement et la proportion des deux isomères est bien connue.

Par contre, l'obtention d'acides disulfonés à partir de l'acide amino-2 fluorène sulfonique (IV) semble être sensible aux conditions de sulfonation et conduire en outre, à des mélanges complexes d'au moins trois isomères disulfonés.

V. PARTIE EXPERIMENTALE

Acide amino-2 fluorène sulfonique-1 (XXIII) et acide amino-2 fluorène sulfonique-3 (XXIV)

- préparation du sulfate (XXII)

on dissout 18 g d'amine (XXI) dans 200 ml d'acide acétique glacial et ajoute cette solution, sous agitation, à un mélange composé de 10,8 g d'acide sulfurique 92 % et 10 ml d'acide acétique glacial et refroidi à 0°. Le sulfate précipite sous forme de flocons blancs. La température s'élève progressivement et atteint 16°C en fin d'addition. On filtre, lave avec de l'acide acétique glacial et sèche à 60° sous vide : 25 g de produit blanc.

Rendement : 90 % par rapport à (XXI).

Analyse	calculé %	C	55,9	H	4,7	N	5,0	O	22,9	S	11,5
$C_{13}H_{13}NO_4S$	trouvé %		56,3		4,6		5,0		23,3		11,5.

- back-process

7,15 g de sulfate (XXII) sont répartis en couche de 2-3 mm d'épaisseur et traités sous vide (100 mm Hg) pendant 10 heures à 250°. La masse de réaction brun clair est ensuite suspendue dans 600 ml d'eau à 85° et neutralisée à pH 8,0 par addition d'hydroxyde de sodium. On filtre et acidifie le filtrat : le mélange des deux acides monosulfoniques qui précipitent est en-

suite filtré à 40° et lavé avec de l'eau froide. On obtient 5,9 g des deux isomères (XXIII) et (XXIV).

Rendement : 88 % par rapport à (XXII).

Analyse	calculé %	C	59,7	H	4,2	N	5,35	S	12,25
$C_{13}H_{11}NO_3S$	trouvé %		59,4		4,3		5,3		12,2.

- Spectroscopie R.M.N. (Varian A - 60)

solvant : D M S O

référence interne : sel de Na de l'acide (triméthylsilyl)-3 propane sulfonique

- Chromatographie sur couche mince

un échantillon du mélange (XXIII) et (XXIV) est diazoté puis copulé en milieu alcalin sur le β-naphtol. Le colorant rouge formé est précipité par salage, isolé, dissous dans la diméthylformamide puis chromatographié sur une couche mince de gel de silice à l'aide de l'éluant suivant :

10 ml acétate d'éthyle

10 ml acétone

4 ml ammoniaque 25 %.

Le colorant obtenu à partir de l'amino-2 fluorène sulfonique-7 (VI) est pris comme substance de comparaison.

Acide acétylamino-2 fluorène sulfonique-7 (XXV)

On dissout 16,9 g du sel de sodium de l'amine (IV) dans 480 ml d'eau à 80° et ajoute lentement 6 ml d'anhydride acétique. On agite encore une heure à 80° et refroidit à 10° : le dérivé acylé se sépare alors en flocons

blancs, que l'on filtre et sèche. On obtient 19,2 g de produit brut.

Rendement : 99 % par rapport à (IV).

Analyse : un échantillon de produit brut est dissous dans l'eau et clarifié par filtration. On précipite le sel de sodium par addition de sel de cuisine, filtre, lave avec de l'alcool aqueux 80 % et sèche à 120°.

$C_{15}H_{12}NO_4SNa$	calculé %	C	55,4	H	3,7	N	4,3	S	9,85	Na 7,1
	trouvé %		54,1		4,0		3,9		10,2	7,0.

Acidesamino-2 fluorène disulfoniques(méthode 3)

10 g du dérivé acétylé (XXV) sont introduits progressivement dans 30 g de chlorhydrine sulfurique fraîchement distillée à 80°. On agite une heure à 80°, refroidit à 40° et verse sur de la glace. Le précipité jaune est filtré, lavé avec de l'eau et traité ensuite pendant trois heures au reflux (110°) dans un mélange composé de 30 g d'acide sulfurique 92 % et 30 g d'eau. Après refroidissement à 0-3° le précipité est filtré, puis dissous dans 50 ml d'eau à 80° et clarifié en présence de charbon. Par addition de chlorure de potassium et refroidissement, le sel monopotassique des acides disulfoniques formés se sépare sous forme d'une gelée blanche. On laisse reposer quelques heures à 0-3°, filtre, lave abondamment avec un mélange alcool/eau 4 : 1 et sèche à 130° : on obtient 37 g d'un produit blanc.

Rendement : 30 % par rapport à (IV).

Analyse	calculé %	C 41,1	H 2,7	N 3,7	S 16,9	K 10,3
$C_{13}H_{10}NO_6S_2K$	trouvé %	40,5	2,9	3,3	17,3	10,3.

- chromatographie sur couche mince -

voir préparation suivante.

Acide amino-2 fluorène disulfonique-1,7 (XXVII) et acide amino-2 fluorène disulfonique-3,7 (XXVI)

18 g du mélange d'isomères (XXIII) et (XXIV) sont dissous dans 72 g d'acide sulfurique 92 % à 20°. On laisse réagir une heure, verse sur de la glace et filtre à 0°. Le précipité est ensuite dissous dans l'eau à 80° et la solution est clarifiée en présence de noir de carbone. On précipite les acides disulfoniques par addition de chlorure de potassium, refroidit à 0°, filtre et lave avec un mélange alcool/eau 4 : 1.

Après séchage à 130° on obtient 23,4 g de produit.

Rendement : 81 % par rapport à (XXIII) et (XXIV).

Analyse	calculé %	C 41,1	H 2,7	N 3,7	S 16,9	K 10,3
$C_{13}H_9NO_6S_2K_2$	trouvé %	40,8	2,9	3,4	16,7	10,2.

- chromatographie sur couche mince

même procédé et même éluant que pour le mélange (XXIII) + (XXIV).

- spectroscopie U.V.

solvant : eau-éthanol 1 : 1

appareil Beckman D K 2.

	λ max (nm)
$(B)_1$	320 , 284
$(B)_2$	284
$(A_3)_1$	333
$(A_3)_2$	3I3 , 288
$(A_3)_3$	284

C O N C L U S I O N G E N E R A L E

Nous avons réussi à préparer l'acide amino-2 fluorène sulfonique-7 (produit de départ pour la synthèse de nombreux dérivés nouveaux) par une voie économique et commode. Le rendement, après trois stades réactionnels atteint 75 % (par rapport au fluorène).

Nous avons également apporté des améliorations dans la synthèse du nitro-2 fluorène sulfochlorure-7 en substituant directement le groupement sulfochlorure avec un rendement de 88 % (par rapport au nitro-2 fluorène). La réduction des nitro-sulfonamides dérivées permet d'obtenir de nouvelles amines insolubles dans l'eau.

Les mélanges d'acides amino-2 fluorène mono et disulfoniques accessibles par Back process et sulfonation représentent par contre des bases diazotables solubles dans l'eau. L'emploi de mélanges à deux ou plusieurs isomères n'offre guère d'inconvénients si les différents isomères sont toujours présents dans le même rapport.

Les fluorènylpyrazolones et l'acide acétoacétylamino-2 fluorène sulfonique-7 peuvent être introduits comme copulants dans la chimie des colorants. Les synthèses d'indénoquinoléines et d'acides monosulfoniques (back process) nous ont permis de constater la réactivité des positions 1 et 3 dans l'amino-2 fluorène.

Dans la littérature, la réactivité de la position 1 n'a jamais été mise en évidence avec certitude aussi bien dans des réactions de substitutions électrophiles que de cyclisation. Ainsi par exemple certains auteurs ont isolé l'amino-2 nitro-3 fluorène à côté de l'amino-2 nitro-7 fluorène lors de la nitration de l'acétylamino-2 fluorène [30] ou encore le méthoxy-2 nitro-3 fluorène par nitration du méthoxy-2 fluorène [31], mais jamais les isomères substitués en 1 correspondants.

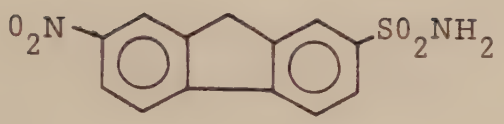
Ceci ne fait que confirmer la complexité des réactions de polysubstitution du noyau fluorénique. L'effet d'orientation en ortho ou para d'un groupement à effet (+ M) ne se retrouve que dans certains cas ; et bien souvent la réactivité de la position 2 (ou 7) l'emporte sur l'effet d'orientation du premier substituant.

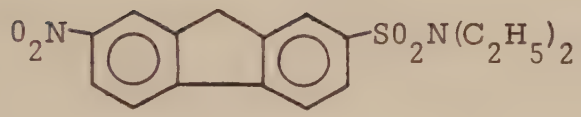
TABLEAU RECAPITULATIF

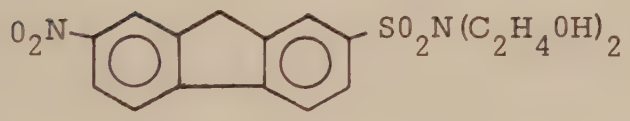
Dérivés nouveaux

pages

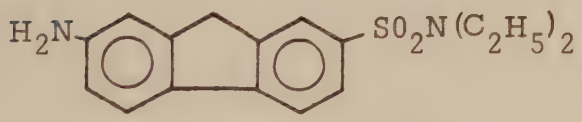
Sulfonamides

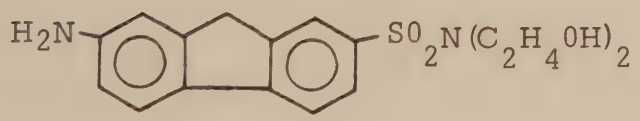

(VI) 9 et 16

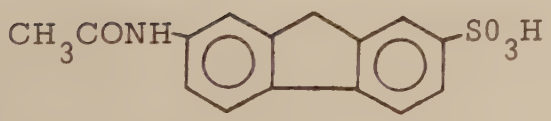

(VII) 9 et 16


(VIII) 9 et 17

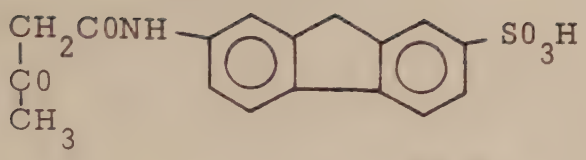
Amines et dérivés acylés


(IX) 10 et 17

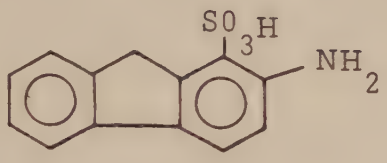

(X) 10 et 17


(XXV) 50 et 57

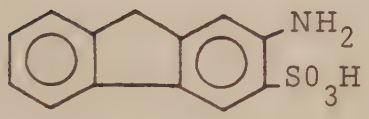
pages



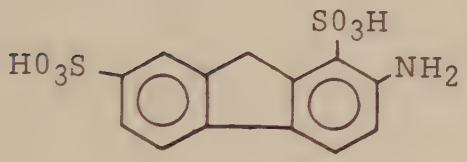
(XI) 19 et 25



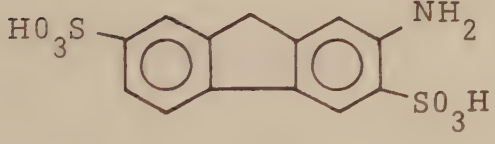
(XXIII) 46 et 56



(XXIV) 46 et 56

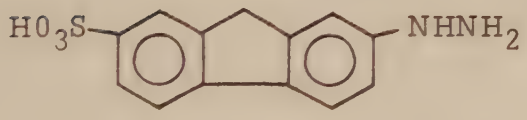


(XXVII) 51 et 59



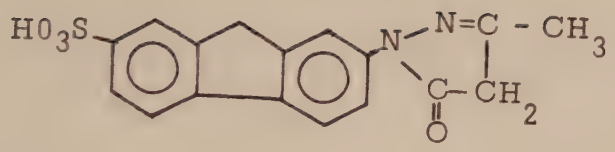
(XXVI) 51 et 59

Hydrazine

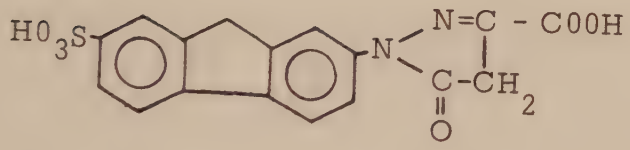


(XIII) 21 et 26

Pyrazolones — pages

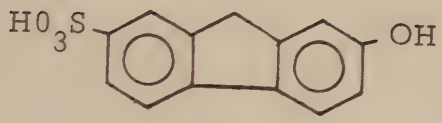


(XIV) — 21 et 27



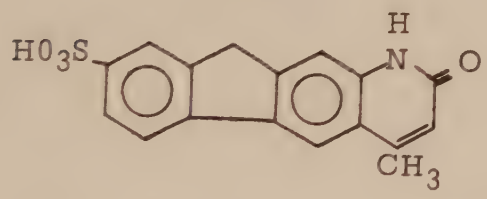
(XV) — 21 et 27

Fluorénol

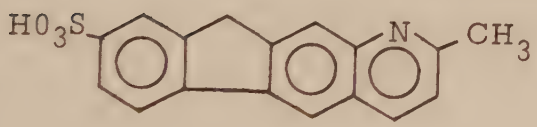


(XVI) — 21 et 28

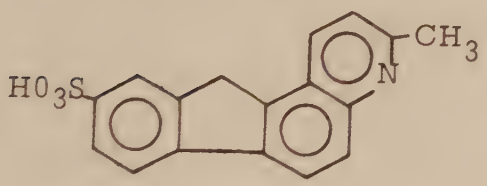
Indénoquinoléïnes



(XVIII) — 34 et 40



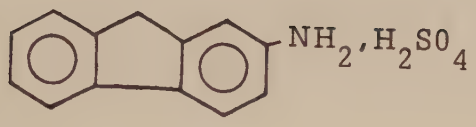
(XIX) — 37 et 41



(XX) — 37 et 41

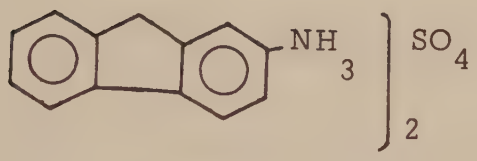
Sels d'amine

pages



(XXII)

44 et 56



B I B L I O G R A P H I E

(1 COURTOT, Ann. Chim. 1930, 14, 117

(2 DIELS , Ber. 1901, 34, 1758

(3 KUHN, Organic syntheses 1933, 13, 74

(4 COURTOT, Ann. Chim. 1930, 14, 49

(5 COURTOT, Ann. Chim. 1930, 14, 117

(6 WEDEKIND et STRÜSSER,Ber. 1923, 53, 1559

BARNETT, GOODWAY et WATSON, Ber. 1933, 66, 1879

(7 COURTOT , Ann. Chim. 1930, 14, 15

(8 COURTOT, Ann. Chim. 1930, 14, 119

(9 RIEVESCHL et EARLRAY, Chem. Reviews 1937, 347

(10 COURTOT, Ann. Chim. 1930, 14, 118

(11 COURTOT, Ann. Chim. 1930, 14, 119

(12 BARBIER, Ann. Chim. phys. 1876, 7, 472

WEDEKIND et STRÜSSER, Ber. 1923, 53, 1559

COURTOT et GEOFFROY, Compt.rend. 1924, 178, 2259

Compt.rend. 1925, 180, 1665

(13 SCHMIDT, RETZLAFF et HAID, Ann. 1912, 390, 210.

(14 COURTOT, Ann. Chim. 1930, 14, 120

(15 COURTOT et GEOFFROY, Compt.rend. 1925, 180, 1665

(16 KRETOV et LITINOV, J. of gen. chem. U.R.S.S. 1960, 31, 2412

(17 ISHIKAWA et OKAZAKI Yûki Gosei Kagaku Kyokai Shi 1958, 16, 467

(18 DIELS et STAEHLIN, Ber. 1902, 35, 3275

(19 HUGHES, LIONS et WRIGHT. J. and proc. of the roy. soc. 1938, 71, 449

(20 BARNETT, GOODWAY et WATSON, Ber. 1933, 66, 1879

(21 KOELSCH, J. Am.Chem.Soc. 1933, 55, 3885

(22 DU PONT, brevet américain 3108 109 (oct. 1963)

(23 COURTOT, Org. synth. 1933, 13, 75

DIELS, Ber. 1901, 34, 1758

AUSTIN, J. Chem. soc. 1908, 93, 1765

BENNETT et NOYES, J. Am. Chem. Soc. 1930, 52, 3437

(24 MORRIS, DUBNICK, DUNN et JOHNSON, C.A. 42 , 8322 h

Cancer Research 1947, 7, 730

(25 HUBER, Thèse Zürich 1931

(26 COURTOT, Ann. Chim. 1930, 14, 46, 125

(27 COURTOT, Ann. Chim. 1930, 14, 122

(28 COURTOT, Ann. Chim. 1930, 14, 83

(29 SCHIDLO et SIEGLITZ, Chem. Ber. 1963, 96, 2595

(30 DIELS, SCHILL et TOLSON, Ber. 1902, 35, 3284

ECKERT et LANGECKER, J. prakt. chem. 1928, 118, 263

(31 RUIZ, C.A. 1929, 23, 4691, 5179.

No d'ordre: 228

vu et permis d'imprimer

Strasbourg, le 22 mai 1969

Le Doyen,

signé: J.H. VIVIEN